



Modifications des propriétés structurelles et fonctionnelles des gros troncs artériels dans l'insuffisance rénale : valeur pronostique et évolution après transplantation

Georges-Alexandre Karras

► To cite this version:

Georges-Alexandre Karras. Modifications des propriétés structurelles et fonctionnelles des gros troncs artériels dans l'insuffisance rénale : valeur pronostique et évolution après transplantation. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V, 2012. Français. NNT : 2012PA05P621 . tel-00766807

HAL Id: tel-00766807

<https://theses.hal.science/tel-00766807>

Submitted on 19 Dec 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PARIS DESCARTES

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE

ECOLE DOCTORALE MEDICAMENT TOXICOLOGIE CHIMIE ENVIRONNEMENT

Spécialité : Pharmacologie Clinique

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS DESCARTES

Présenté par

Georges-Alexandre KARRAS

Titre :

**Modifications des propriétés structurelles et fonctionnelles
des gros troncs artériels dans l'insuffisance rénale :
valeur pronostique et évolution après transplantation.**

Thèse dirigée par le Professeur Pierre BOUTOUYRIE

Soutenue publiquement le 21 novembre 2012

Membres du Jury

Docteur Robinson JOANNIDES, Rapporteur

Docteur Jean-Michel HALIMI, Rapporteur

Professeur Christian JACQUOT

Professeur Christophe LEGENDRE

Docteur Michel DELAHOUSSE

Docteur Gérard LONDON

Professeur Pierre BOUTOUYRIE, Directeur de Thèse

REMERCIEMENTS

C'est naturellement au Docteur Michel Delahousse et au Professeur Pierre Boutouyrie que vont mes premiers remerciements, pour avoir donné l'impulsion à l'origine de ce travail mais surtout pour m'avoir guidé et encouragé tout au long de ces quatre dernières années. Leur aide a été considérable et je sais que sans eux ce projet n'aurait pas pu être mené à bout. Je les remercie de m'avoir fait confiance et de m'avoir transmis leur enthousiasme et une partie de leurs immenses connaissances.

Je suis très honoré que le Pr Jean-Michel Halimi et le Dr Robinson Joannides aient accepté d'être les rapporteurs de Thèse, ainsi que le Dr Gérard London d'avoir accepté de faire partie de mon jury de Thèse.

Je remercie très chaleureusement mon Maître, le Professeur Christian Jacquot, qui m'a accepté dans son équipe clinique et qui m'a appris tant de choses dans le domaine de la Néphrologie. Je le remercie surtout de m'avoir soutenu pendant ces années, dans la longue et difficile aventure que fut ce travail de Thèse, qu'il a fallu combiner avec mon activité clinique à l'HEGP. Il restera pour moi un modèle de rigueur médicale, d'humanité et de gentillesse pour le reste de ma carrière de médecin.

Je tiens également à remercier un autre de mes Maîtres, le Professeur Christophe Legendre, auprès de qui j'ai travaillé pendant des années et qui m'a quasiment tout appris dans le domaine de la Transplantation Rénale. Je lui suis très reconnaissant pour ses conseils et son aide qui ont été essentiels pour mes choix professionnels.

Je n'oublie pas le Professeur Eric Thervet, qui m'a particulièrement aidé et stimulé ces dernières années, tout en me permettant de consacrer une partie de mon temps à ces travaux de recherche.

Parmi les personnes qui ont joué un rôle essentiel dans la réalisation de ce travail, je tiens spécialement à remercier le Docteur Marie Briet. Elle a tenu un rôle capital dans toute une partie de ce travail, tout en me confiant une partie de ses résultats.

Ce travail n'aurait pas pu être mené sans l'aide de mes collègues cliniciens, tant à l'Hôpital Foch, à l'HEGP ou à Necker, qui ont suivi et recruté les patients dans les différentes cohortes. Je remercie surtout mes collègues du Service de Néphrologie de l'HEGP, Christian D'Auzac, Elsa Guiard, Mélanie Roland, Sophie Chauvet, Claire Trivin, qui ont accepté de me libérer du temps médical pour me consacrer à mes travaux de recherche quelques demi-journées par semaine.

Mes derniers remerciements vont bien sûr à ma famille. A mes parents qui ont toujours été là, même dans les moments difficiles. A mes enfants, qui ont accepté mes absences et mes retards. A Marie pour sa présence, sa patience, son soutien sans faille.

ABREVIATIONS

AC/FA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire

ADMA : dimethylarginine asymetrique

AGE : Advanced Glycation End-Products (produits avancés de la glycosylation)

Alx : index d'augmentation

ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine 2

AVC : Accident vasculaire cérébral

CKD : Chronic Kidney Disease

CKD-MBD : Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorders

CV : Cardio-Vasculaire

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DD : Donneur Décédé

DV : Donneur Vivant

eDFG : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

ECD : Expanded Criteria Donor (donneur marginal)

EIM : épaisseur intima-média

FAV : fistule artérioveineuse

FGF-23 : Fibroblast Growth Factor 23

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

MDRD (formule) : Modifications of Diet in Renal Disease

MRC : Maladie rénale chronique

PP : pression pulsée

PTH : Parathormone

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

SRA : Système rénine angiotensine

TR : Transplantation Rénale

VOP : Vitesse de l'onde de pouls

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
1. INTRODUCTION	3
1.1 PHYSIOLOGIE DES GROS TRONCS ARTERIELS	3
1.2 CONSEQUENCES DE L'AUGMENTATION DE LA RIGIDITE ARTERIELLE	6
1.3 MESURE DE LA RIGIDITE ARTERIELLE	9
1.4 RETENTISSEMENT CLINIQUE DE LA RIGIDITE ARTERIELLE	12
1.5 PRESSION PULSEE CENTRALE ET INDEX D'AUGMENTATION	13
1.6 REMODELAGE ARTERIEL ET RISQUE VASCULAIRE	15
1.7 ORGANISATION PRATIQUE DES EXPLORATIONS VASCULAIRES DANS NOTRE ETUDE	19
2. CONTEXTE ET ETAT DES CONNAISSANCES	21
2.1 RISQUE CARDIOVASCULAIRE DU SUJET INSUFFISANT RENAL	21
2.1.1 EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE CARDIOVASCULAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	21
2.1.2 FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE CARDIOVASCULAIRE DANS L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE	23
2.1.3 MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MALADIE VASCULAIRE ET DES CALCIFICATIONS VASCULAIRES DANS LA MRC	28
2.2 RIGIDITE ARTERIELLE ET INSUFFISANCE RENALE	31
2.2.1 RIGIDITE ARTERIELLE CHEZ LE PATIENT DIALYSE CHRONIQUE	31
2.2.2 RIGIDITE ARTERIELLE CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RENAL NON DIALYSE	35
2.2.3 DETERMINANTS DE LA RIGIDITE ARTERIELLE CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RENAL	37
2.3 PATHOLOGIE ARTERIELLE DU SUJET TRANSPLANTE RENAL	38
2.3.1 RISQUE CARDIOVASCULAIRE DU SUJET TRANSPLANTE RENAL	38
2.3.2 RIGIDITE ARTERIELLE CHEZ LE SUJET TRANSPLANTE RENAL	41
3. RATIONNEL DU TRAVAIL	42
4. RESULTATS	44
4.1 ETUDE LONGITUDINALE DU REMODELAGE ARTERIEL AU COURS DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE (ARTICLE 1).	45
DISCUSSION DE L'ARTICLE 1 :	55
4.2 VALEUR PREDICTIVE DES MODIFICATIONS ARTERIELLES CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RENAL NON DIALYSE (ARTICLE 2)	62
DISCUSSION DE L'ARTICLE 2 :	90
4.3 AMELIORATION DE LA RIGIDITE AORTIQUE APRES TRANSPLANTATION RENALE (ARTICLE 3)	94
DISCUSSION DE L'ARTICLE 3	103
4.4 REVERSIBILITE DU REMODELAGE ARTERIEL APRES TRANSPLANTATION RENALE : IMPACT DE LA GREFFE AVEC DONNEUR VIVANT (ARTICLE 4)	106
DISCUSSION DE L'ARTICLE 4	130

5. DISCUSSION GENERALE	137
5.1 ACTEURS DU REMODELAGE VASCULAIRE DANS LA MRC	137
5.2 INFLUENCE DE LA RIGIDITE ARTERIELLE SUR LE DECLIN DE LA FONCTION RENALE	140
5.3 IMPACT DU REMODELAGE ARTERIEL SUR LA SURVIE DES PATIENTS INSUFFISANTS RENAU	142
6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	146
7. BIBLIOGRAPHIE	148

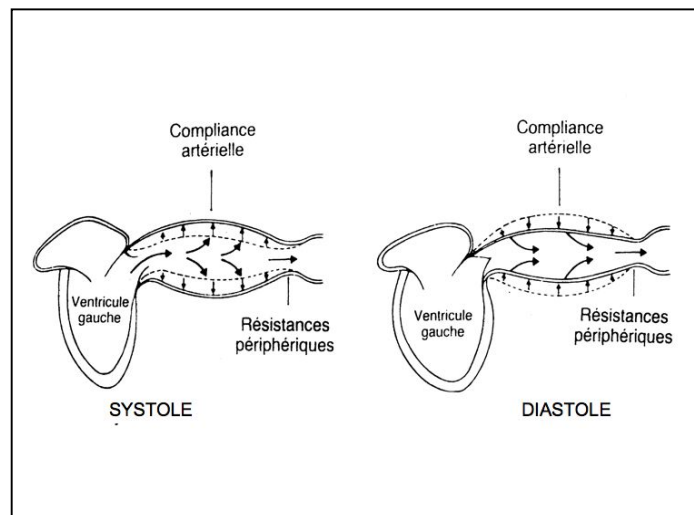
1. INTRODUCTION

1.1 *PHYSIOLOGIE DES GROS TRONCS ARTERIELS (1)*

La paroi artérielle des artères de gros calibre, telles l'aorte ou la carotide est caractérisée par une structure dite élastique. Contrairement aux artères plus distales (qu'on appelle également artères de distribution), les gros troncs artériels (ou artères de conduction) possèdent une média, qui est la couche située entre l'intima et l'adventice, comportant plusieurs couches de lames élastiques concentriques mais relativement peu de cellules musculaires lisses. Ces lames élastiques sont constituées de fibres d'élastine mais aussi de collagène, les premières assurant l'élasticité de l'artère et les deuxièmes la solidité de la paroi vasculaire, nécessaire pour contrecarrer les pressions qui sont exercées par l'éjection ventriculaire gauche. Cette structure particulière leur confère des propriétés élastiques essentielles pour assurer une autre fonction majeure de ces artères qu'est l'amortissement et la régulation du flux sanguin. Le but de ce mécanisme physiologique est de préserver la pression de perfusion en relayant pendant la diastole la contraction intermittente du cœur qui perfuse efficacement les tissus périphériques uniquement pendant la systole. Ce mécanisme transforme ainsi une éjection cyclique et discontinue de sang par la pompe cardiaque dans l'aorte en un flux continu et à basse pression dans les capillaires distaux, permettant ainsi une élimination des oscillations de pression au niveau de la microcirculation et limitant d'éventuelles lésions induites par une pulsatilité sanguine dans les organes perfusés, notamment dans les organes à haut flux artériel, comme le cerveau et les reins.

Au cours de la contraction ventriculaire gauche, une partie du volume sanguin éjecté est véhiculée vers les tissus périphériques et une partie est transitoirement stockée dans l'aorte et les artères centrales, justement grâce à leurs propriétés élastiques (figure 1). Les parois artérielles se distendent donc, accumulant non seulement un volume sanguin qui sera remis en mouvement lors de la diastole mais récupérant aussi une part de l'énergie dynamique produite par la contraction myocardique. Ainsi, pendant la deuxième partie du cycle cardiaque, ce phénomène assure non seulement la perfusion des organes distaux mais aussi des coronaires dont l'ostium se situe sur l'aorte thoracique, juste après la valve aortique. La rigidité artérielle participe aussi aux résistances à l'éjection, au travers de l'impédance aortique (résistances en régime oscillatoire). Afin de préserver le muscle cardiaque, il faut que l'énergie nécessaire pour la distension aortique soit la plus basse possible, ce qui signifie que la paroi artérielle doit être aussi distensible que possible.

figure 1 :



La distensibilité des artères s'exprime avec des termes tels que la compliance ou la rigidité. La compliance (C) est définie par le rapport entre la variation de volume (ΔV) qui résulte d'une variation de pression (ΔP) soit $C = \Delta V / \Delta P$. La rigidité (R) est quant à elle définie par le rapport inverse soit $R = 1/C$. Néanmoins, contrairement à ce qui se passe dans un tube élastique dont la paroi est constituée d'un matériau homogène, dans l'aorte la relation entre pression et volume n'est pas linéaire : en cas faible distension, la pression est amortie par les fibres d'élastine qui sont assez souples mais en cas de forte distension, la pression est prise en charge par les fibres de collagène, qui sont plus rigides. De ce fait, la distensibilité est souvent exprimée par le coefficient de distensibilité (DC) faisant intervenir le volume initial (V) soit $DC = \Delta V / (V \times \Delta P)$.

La distensibilité de l'artère dépend donc en grande partie de son architecture, mais aussi du matériau dont est composée sa paroi. Les propriétés élastiques intrinsèques du matériau sont données par le module élastique de Young (E_{inc}), reflétant ce qu'on peut qualifier de rigidité intrinsèque du matériau. (cf formulaire).

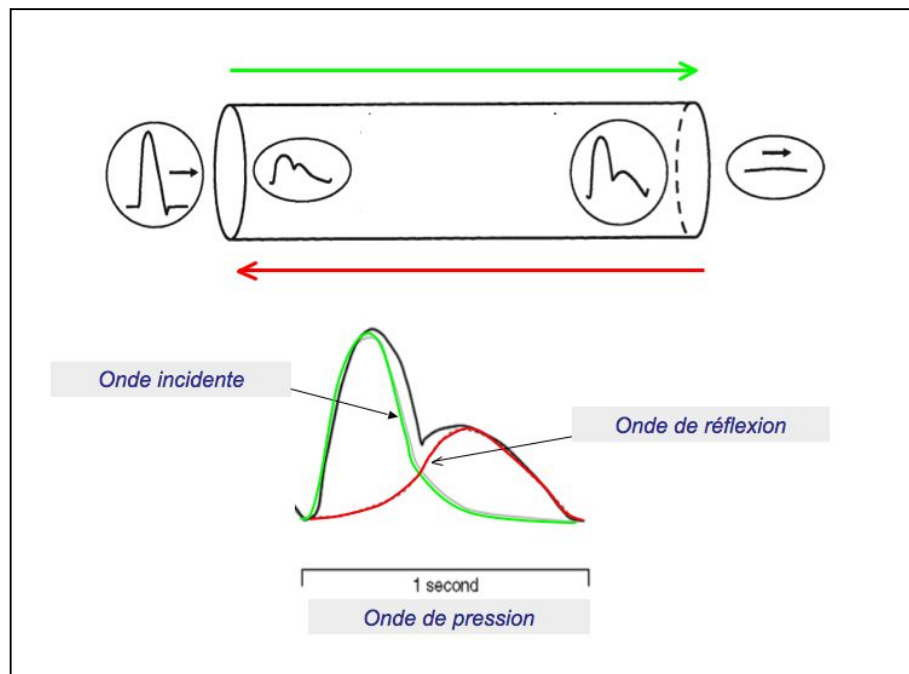
Le rôle physiologique de la pression artérielle, générée par la pompe cardiaque, n'est pas uniquement la distension passive des artères proximales. Elle a également une fonction de propagation de l'énergie motrice le long de l'arbre vasculaire, grâce à la progression de l'onde de pouls. Lors de la systole, le sang qui vient du ventricule pénètre dans le tube aortique, distend les parois et propulse une partie du sang qui s'y trouve déjà. Étant donné le caractère incompressible du sang, une augmentation de la pression hydrostatique est générée dans l'aorte initiale. L'onde de pression va progressivement se propager le long de l'aorte à une vitesse bien supérieure à la vitesse de déplacement du sang. Cette vitesse, également appelée la vitesse de l'onde de pouls (VOP) est variable selon le segment artériel qui est étudié, passant de 4-5 m/s au niveau de l'aorte ascendante à 5-6 m/s dans l'aorte

abdominale et 8-10 m/s dans les artères de conduction les plus distales (alors que la vitesse de déplacement du sang n'est que de quelques cm/s). La vitesse de l'onde de pouls dépend des propriétés du fluide (densité, ρ) transporté par l'artère, du diamètre de l'artère et de l'épaisseur de sa paroi mais aussi des propriétés élastiques de cette paroi, exprimés par le module élastique de Young (formule de Moens et Korteweg). De façon plus simple, la formule dérivée ($VOP = \sqrt{1 / (DC \times \rho)}$) montre bien que la VOP est en grande partie dépendante de la rigidité artérielle. Plus la paroi artérielle est rigide, plus cette onde va se propager à une vitesse élevée, quel que soit le segment artériel intéressé. De ce fait, la mesure de la vitesse de l'onde de pouls, rendue possible par le développement des techniques qui seront détaillées plus loin, peut être utilisée pour évaluer la rigidité artérielle chez un patient. En pratique clinique, la mesure de l'onde de pouls carotido-fémorale (cf infra) est un assez bon reflet de la rigidité moyenne de l'ensemble de l'aorte (aorte thoracique, aorte abdominale et artères iliaques primitives).

L'onde de pression artérielle incidente se transmet donc de façon antérograde le long de l'arbre vasculaire mais il est désormais clair qu'elle se reflète aussi sur chaque élément de discontinuité anatomique ou fonctionnelle de ce circuit. Plus on s'éloigne du cœur, plus la rigidité artérielle augmente et le diamètre artériel diminue, ce qui conduit à l'apparition de résistances artérielles qui protègent la microcirculation des fortes oscillations de pression. C'est sur ces points de réflexion, situés essentiellement sur les bifurcations artérielles, les artères musculaires de moyen calibre et les origines des artérioles distales, qu'est générée une onde de pression rétrograde, dite onde de réflexion, qui va remonter le long de cet arbre vasculaire jusqu'à l'aorte et interférer avec l'onde incidente.

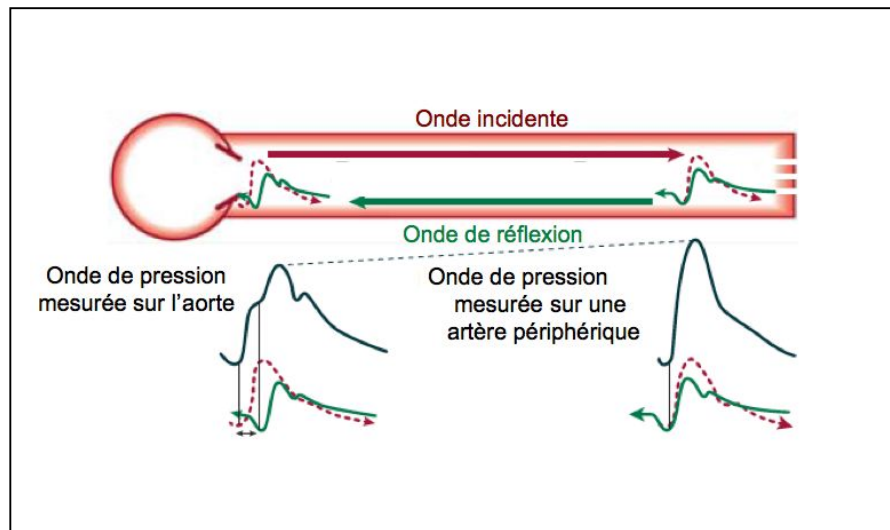
La pression artérielle mesurée à tout point du circuit vasculaire est tout simplement l'addition de ces deux ondes de pression, antérograde et rétrograde (figure 2) .

Figure 2



La résultante dépend surtout du site où la pression est mesurée : les artères périphériques sont proches du site de réflexion, ce qui fait que les deux ondes sont quasi contemporaines, avec un effet additif donnant une pression systolique élevée et une pression diastolique relativement basse. Par contre, au niveau des artères proximales, le retour de l'onde de réflexion est le plus souvent décalé par rapport à l'onde incidente, ce décalage étant influencé par la vitesse de l'onde de pouls (figure 3).

Figure 3



Chez les patients avec une rigidité artérielle physiologique et une VOP « normale », l'onde de réflexion arrive dans l'aorte lors de la diastole, ce qui permet de maintenir une pression artérielle diastolique suffisante pour perfuser les coronaires et de diminuer la pression pulsée centrale (définie par la différence entre pression systolique et pression diastolique).

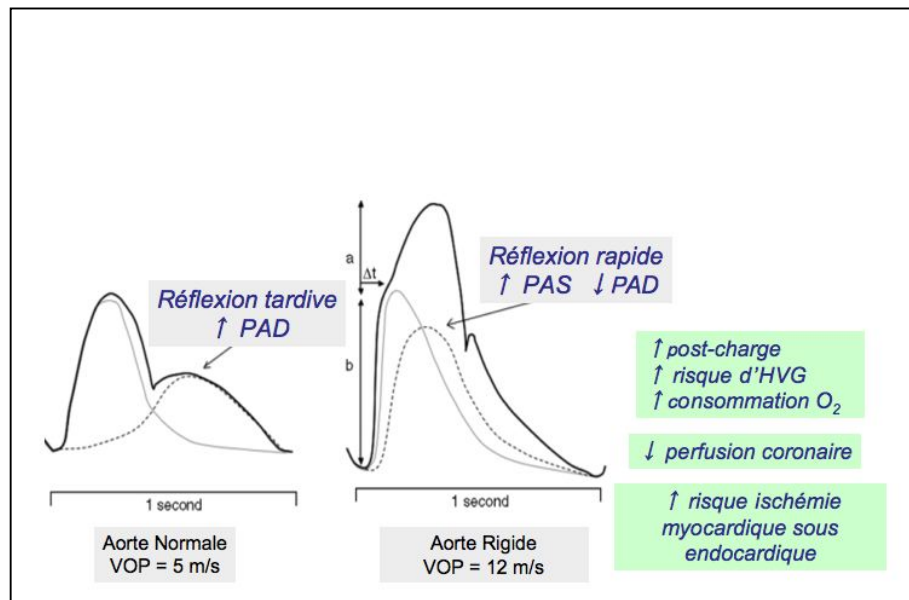
1.2 CONSEQUENCES DE L'AUGMENTATION DE LA RIGIDITE ARTERIELLE

Lors du vieillissement physiologique mais surtout dans un certain nombre de conditions pathologiques (hypertension artérielle, diabète, insuffisance rénale), la rigidité des gros troncs artériels augmente de façon significative, aboutissant à l'artériosclérose. Sur le plan structural, cette rigidification de la paroi artérielle est secondaire à la rupture puis à la perte progressive des fibres élastiques, par leur remplacement progressif par des fibres de collagène, par l'apoptose des cellules musculaires lisses, par l'accumulation de calcifications dans la média artérielle.

Les conséquences de l'augmentation de la rigidité artérielle sont multiples :

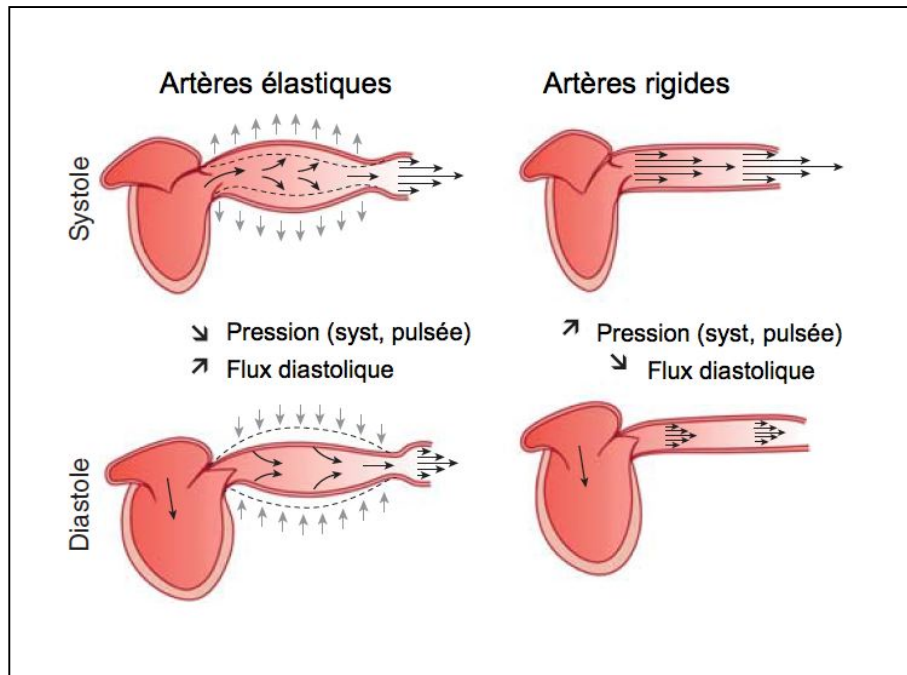
- L'augmentation de la vitesse de propagation des ondes de pouls va conduire à un retour trop rapide de l'onde de réflexion, expliquant l'augmentation de la pression pulsée centrale, avec une élévation de la pression systolique et une chute de la pression diastolique (figure 4)

Figure 4



- Ceci va induire une augmentation des pressions aortiques et ventriculaires gauches lors de la systole, ce qui augmente donc la post-charge ventriculaire gauche. Les retombées sont importantes pour le cœur qui doit fournir un travail plus important pour produire une éjection efficace et qui doit donc souvent s'hypertrophier. Or l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) peut être à l'origine d'une ischémie myocardique lorsqu'il existe une inadéquation entre les besoins énergétiques du myocarde et ses apports sanguins, dépendant des artères coronaires.
- A cet égard, la chute de la pression diastolique dans l'aorte ascendante, expliquée par le retour trop rapide de l'onde de réflexion, peut favoriser une hypoperfusion coronaire et participer à l'ischémie myocardique.
- Une aorte trop rigide va également perdre une partie de sa capacité à se distendre lors de la systole, à emmagasiner cette quantité de sang qui va se mobiliser au cours de la diastole pour assurer le maintien d'un flux sanguin et une perfusion tissulaire suffisante dans la seconde partie du cycle cardiaque (figure 5)

Figure 5



- L'augmentation de la rigidité artérielle au niveau des gros troncs artériels proximaux va conduire à une disparition ou une atténuation du gradient de rigidité et de pression (systolique et pulsée) qui existe physiologiquement entre l'aorte et les artères périphériques. Ceci va avoir comme conséquence la disparition des points de réflexion proximaux de l'onde de pouls, conduisant à la transmission d'une pression pulsatile élevée vers la microcirculation sanguine, occasionnant potentiellement des lésions tissulaires, surtout si les mécanismes d'autorégulation de ce lit vasculaire sont déficients.
- Les variations locales de pression artérielle induites par l'augmentation de la rigidité vont aboutir à un remodelage artériel, généré par les modifications des forces mécaniques qui agissent sur la paroi. Ceci conduit à une augmentation des contraintes d'étirement (statique et pulsatile), avec un effet démontré sur la trophicité de la paroi (augmentation de l'épaisseur, dilatation). En parallèle, on constate une modification des contraintes de cisaillement (shear stress) qui influence la réponse l'endothélium. Ces différents processus favorisent à la fois le développement de l'athérosclérose mais aussi de l'artériosclérose.

1.3 MESURE DE LA RIGIDITE ARTERIELLE

La compréhension de la physiopathologie artérielle et des conséquences induites par l'augmentation de la rigidité artérielle des gros troncs a conduit au développement de multiples techniques d'évaluation de ce paramètre, en pratique clinique.

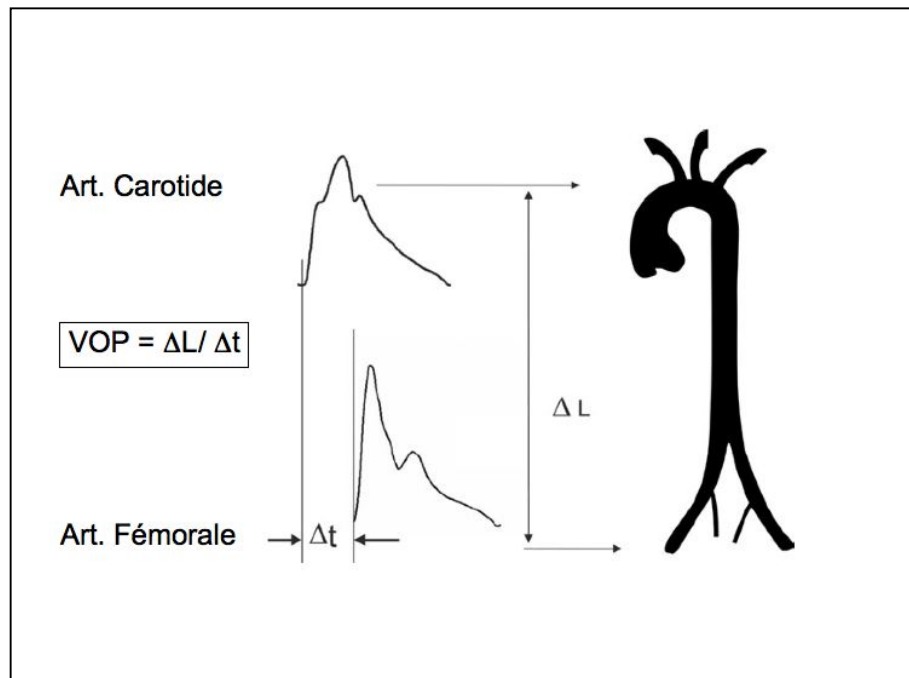
Ainsi, on peut désormais mesurer ou évaluer la rigidité artérielle de façon non invasive, sur certains segments de l'arbre vasculaire. Grâce à une standardisation des techniques utilisées à travers le monde, nous disposons actuellement, non seulement d'une méthodologie reproductible, mais aussi des normes établies selon les populations de patients étudiés (2, 3).

La mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) est aujourd'hui considérée comme la méthode la plus simple, la moins invasive et la plus reproductible pour évaluer la rigidité artérielle. Il s'agit d'une mesure directe et non d'une évaluation indirecte de la rigidité, basée sur le modèle « propagatif » et les équations détaillées ci-dessus. La VOP carotido-fémorale est le « gold-standard », évaluant la rigidité de l'axe aortique et aorto-fémoral, principal site de la fonction d'amortissement, qui a été détaillée ci-dessus. La mesure de la VOP sur d'autres sites (artère humérale, artères des membres inférieurs) est tout à fait possible, mais seule la VOP carotido-fémorale a prouvé, à ce jour, sa valeur prédictive en termes de mortalité et de morbidité (4).

La réalisation pratique de la mesure de VOP s'appuie sur la mesure du temps (Δt) nécessaire pour que l'onde de pression parcoure la distance entre deux points (ΔL) situés le long du trajet de l'onde : $VOP = \Delta L / \Delta t$. La forme de l'onde de pression est mesurée avec l'aide capteurs piézo-électriques transcutanés et analysée par un logiciel informatique qui va mesurer le laps de temps séparant les deux pieds de l'onde (figure 6).

Les ondes de pression peuvent être enregistrées simultanément sur les deux sites (système Complior®, Art-tech Médical, Pantin, France) ou séquentiellement (système Sphygmocor®, Atcor, Sydney, Australie), impliquant dans ce deuxième cas un calcul basé sur l'enregistrement parallèle du rythme cardiaque et la mesure du temps qui sépare l'onde de pression de l'onde électrique R, sur l'électrocardiogramme. Cette deuxième méthode, utilisant une sonde de haute fidélité Millar® permet également, grâce à la tonométrie d'aplanation, la mesure de la pression centrale et des ondes de réflexion (cf infra) ; son inconvénient principal, du fait du décalage temporel entre les mesures effectuées sur les 2 sites, est que toute instabilité de la fréquence cardiaque ou de la pression artérielle peut induire des artéfacts dans le calcul de la VOP.

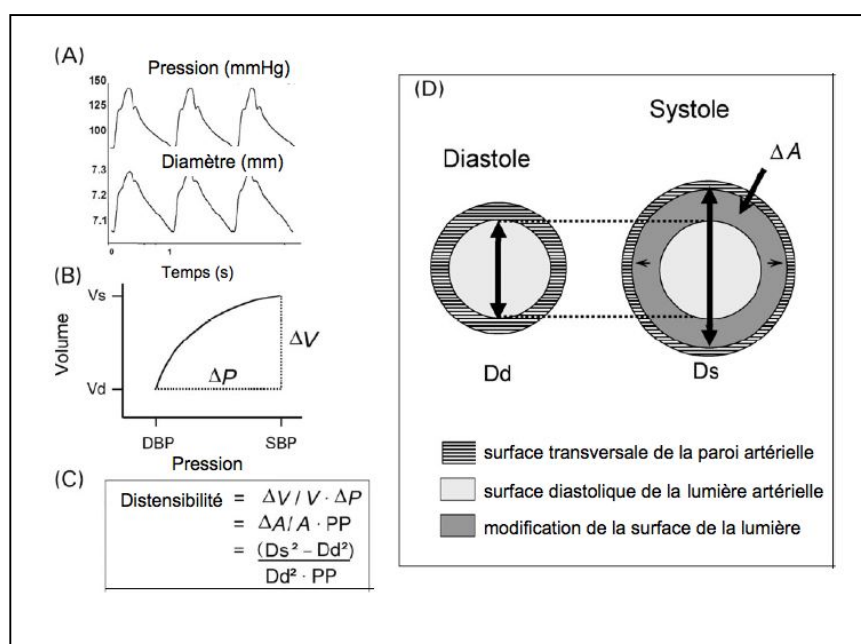
Figure 6



La distance ΔL optimale mesurée et utilisée pour le calcul de la $VOP = \Delta L / \Delta t$ est variable selon les auteurs et les écoles : distance carotide-artère fémorale, distance carotide-artère fémorale à laquelle on soustrait la distance carotide-creux sus-sternal, distance creux sus-sternal-artère fémorale à laquelle on soustrait la distance carotide-creux sus-sternal. Dans les trois cas, il s'agit d'une approximation de la distance réelle parcourue par l'onde de pouls le long de l'aorte ; l'essentiel est de standardiser la méthode de mesure pour tous les examens et tous les patients inclus dans une étude, afin de pouvoir comparer les données obtenues. Ce point a été établi avec la récente publication de notre laboratoire concernant les valeurs de référence de la VOP : le meilleur compromis entre précision et justesse de valeurs étant la mesure directe de la distance entre carotide et artère fémorale, multipliée par un facteur de 0,8 (3).

La VOP permet donc la mesure de la rigidité artérielle au niveau régional, mais désormais de nouvelles techniques, notamment ultra-sonographiques, permettent d'étudier la rigidité artérielle locale, sur des segments artériels bien plus courts, comme par exemple sur l'artère carotide commune. L'avantage majeur des systèmes d'echotracking est la mesure directe de la rigidité artérielle locale à partir du diamètre diastolique et de la variation systolo-diastolique de ce diamètre (cf formulaire), sans l'utilisation d'un modèle de circulation (figure 7), tout en mesurant parallèlement l'épaisseur de la paroi vasculaire (épaisseur intima-média) et déterminant de façon non-invasive les propriétés élastiques intrinsèques du matériau composant la paroi artérielle (module élastique de Young, E_{inc}).

Figure 7



A noter que le calcul de la VOP locale, de la courbe pression-diamètre et du E_{inc} local nécessitera mesure directe ou l'estimation de la pression artérielle locale. Cette dernière est obtenue par tonométrie d'aplanation, grâce à l'utilisation de calculs automatiques intégrant des fonctions de transfert (Sphygmocor[®], Atcor, Sydney, Australie) et la mesure de la pression artérielle brachiale par méthode oscillométrique standardisée. L'échotracking est une méthode exigeant une certaine expertise technique et nécessitant des durées d'examen assez longues, moins compatibles avec la pratique clinique usuelle ou les larges études épidémiologiques. Cette technique est aujourd'hui plutôt réservée aux analyses mécanistiques réalisées dans le cadre de la recherche en physiopathologie ou en pharmacologie. Le principal site étudié dans les différentes études publiées à ce jour est la carotide, car il s'agit d'une artère élastique de gros calibre, facilement accessible et très proche de l'aorte proximale, qui constitue, de plus, un site fréquent de formation de plaques d'athérome.

1.4 RETENTISSEMENT CLINIQUE DE LA RIGIDITE ARTERIELLE

La rigidité artérielle s'élève avec l'âge, et ce de manière accélérée en présence de facteurs de risque cardiovasculaire. L'augmentation de la rigidité artérielle a été associée à une pléthore de conditions cliniques, comme la présence de différents facteurs de risque cardiovasculaires classiques (hypertension, obésité, tabagisme, diabète et syndrome métabolique, dyslipidémie, sédentarité), d'un faible poids de naissance, d'une carence oestrogénique post-ménopausique, d'un syndrome inflammatoire chronique (augmentation de la CRP, maladies systémiques) ou de la présence d'antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire (2). Le fait que la rigidité artérielle se majore avec le vieillissement physiologique reste discuté. En effet, les valeurs d'accroissement sont très faibles dans des populations réellement dénuées de facteurs de risque.

La valeur prédictive de la rigidité aortique, mesurée par la VOP carotido-fémorale a été établie sur plusieurs larges études longitudinales. Il est désormais démontré que sa valeur est corrélée à la mortalité cardiovasculaire, à la survenue d'une cardiopathie ischémique, fatale ou non, à la survenue d'un accident vasculaire cérébral fatal. Ceci a été démontré dans divers populations : population générale (5, 6), population de patients âgés (7, 8), patients hypertendus (9-11), patients diabétiques (12), patients dialysés (13, 14). La rigidité aortique conserve sa valeur prédictive des événements cardiovasculaires même après ajustement aux facteurs de risque traditionnels, aux scores de Framingham, à l'épaisseur intima-média carotidienne (7, 11, 12). De ce fait, la VOP est désormais souvent acceptée comme critère intermédiaire de jugement pour les événements cardiovasculaires, dans des études prospectives interventionnelles, notamment dans les populations à fort risque cardiovasculaire (15). Par ailleurs, l'adjonction de la rigidité aortique à des scores pronostiques tels que le score de Framingham ou le système SCORE permet d'améliorer la prédiction du risque cardiovasculaire, notamment dans des populations à faible risque global (6, 16).

A cet égard, plusieurs études ont démontré que l'on pouvait faire diminuer la rigidité artérielle grâce à une intervention thérapeutique (2). Cette intervention peut être pharmacologique (anti-hypertenseurs, statine, anti-diabétiques, traitement hormonal substitutif de la ménopause) ou non pharmacologique (exercice physique, perte de poids, réduction des apports en sel, certains compléments alimentaires tels le chocolat noir ou l'ail). Ainsi la réversibilité de ce paramètre pronostique cardiovasculaire majeur peut être utilisée comme cible de certaines stratégies thérapeutiques ; il a par exemple été démontré que certaines

classes d'antihypertenseurs comme les IEC ou les ARA2 permettent une amélioration significative de la rigidité artérielle en comparaison avec des médicaments comme les bêtabloquants, et ceci malgré une diminution similaire de la pression artérielle moyenne dans les deux groupes de patients (17).

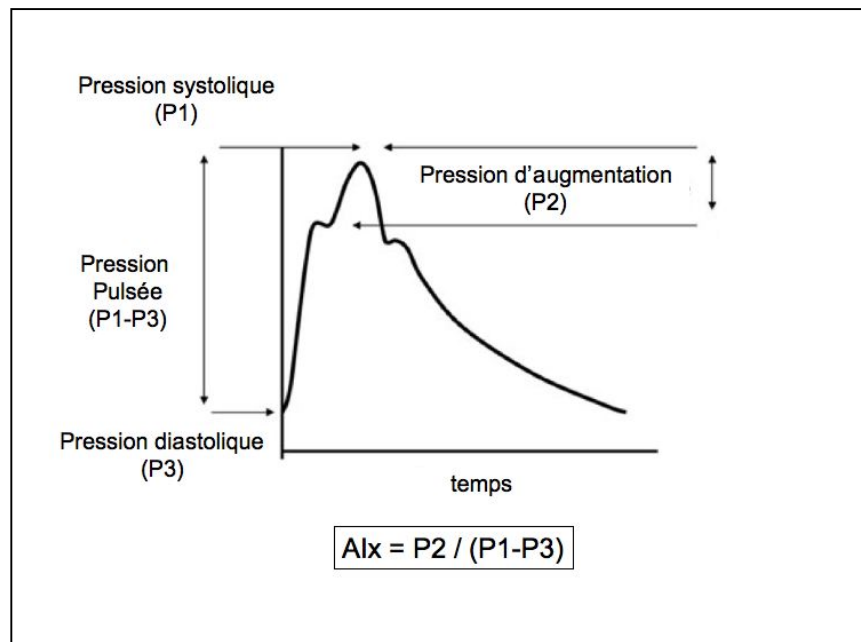
Quant à la rigidité régionale, et plus particulièrement carotidienne, sa valeur prédictive vis-à-vis des événements cardiovasculaires est plus débattue. Elle semble prédire la survenue d'événements cardiovasculaires dans les populations de patients dialysés (18) ou transplantés rénaux (19), mais les grandes études réalisées chez le sujet âgé (7) ou chez le sujet polyvasculaire, comme dans l'étude SMART (20), n'ont pas retrouvé de corrélation significative entre rigidité carotidienne et risque cardiovasculaire global.

1.5 PRESSION PULSEE CENTRALE ET INDEX D'AUGMENTATION

Une autre façon d'estimer, indirectement, la rigidité aortique est l'étude de la pression pulsée centrale. Cette méthode est basée sur la constatation qu'une aorte rigide va véhiculer plus vite l'onde de réflexion et modifier la pression artérielle dans l'aorte proximale : majoration de la pression systolique (liée à la superposition de l'onde antérograde et rétrograde) et diminution de la pression diastolique. De ce fait la pression pulsée centrale, soit la différence entre la pression systolique aortique et la pression diastolique aortique peut donner une indication sur la valeur de la rigidité artérielle globale de l'aorte (en plus de son rôle propre sur la trophicité de la paroi artérielle).

La mesure non invasive de la pression centrale repose essentiellement sur la tonométrie d'applanation. Grâce à un capteur de pression posé sur le trajet de l'artère radiale ou l'artère carotide, on enregistre le profil de l'onde de pression. Par la suite, soit on considère que la pression aortique est superposable la pression mesurée sur la carotide commune, soit on calcule la pression aortique à partir de la pression radiale grâce à l'utilisation d'une fonction de transfert. Il en résulte une courbe de pression centrale (figure 8) sur laquelle on peut à la fois mesurer la pression pulsée mais aussi un autre paramètre, appelé index d'augmentation (Alx). Cet index correspond à la différence entre les deux pics de pression (correspondant respectivement à l'onde antérograde et l'onde rétrograde), rapportée à la pression pulsée. L'Alx est ainsi aujourd'hui communément accepté comme un bon indice des ondes de réflexion.

Figure 8



Il faut toujours garder en tête que la pression pulsée centrale et l'Alx dépendent certes de la rigidité artérielle mais aussi de plusieurs autres paramètres tels que l'amplitude de l'onde de pression, les résistances périphériques, le coefficient de réflexion, la fréquence cardiaque. D'ailleurs, les variations physiologiques de ces deux paramètres (Alx et VOP) au cours du vieillissement physiologique ne sont pas parallèles. Selon l'étude ACCT (21), les variations âge-dépendantes de la VOP sont plus marquées chez les sujets de plus de 50 ans, alors que l'Alx varierait de façon plus marquée chez les individus jeunes. Ceci signifierait que l'Alx serait un témoin privilégié des modifications vasculaires du sujet jeune alors que la VOP serait plus informative chez le patient âgé.

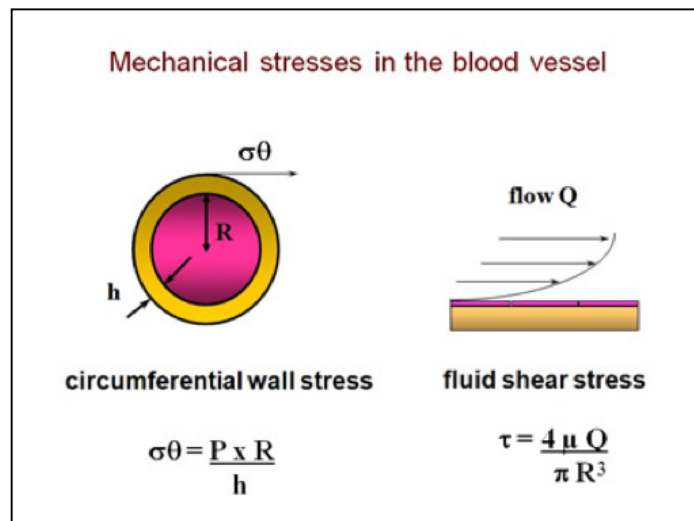
L'avantage de cette technique indirecte d'estimation de la rigidité artérielle est sa simplicité : la mesure de la pression radiale et le calcul de la pression centrale (PP et Aix) nécessite une faible technicité et demeure très reproductible. La valeur prédictive de la pression centrale sur la mortalité a été démontrée chez le patient dialysé (22, 23) ou le patient coronarien (24), mais aussi chez le patient hypertendu, dans l'étude CAFE (Conduit Artery Function Evaluation). Cette étude ancillaire de l'étude ASCOT a inclus 2073 sujets et montré que la pression pulsée centrale, contrairement à la pression pulsée brachiale, avait une valeur prédictive pour les événements cardiovasculaires même après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire classiques (25). La métaanalyse de Vlachopoulos (26) monytre une valeur ajoutée modeste, mais significative de la pression artérielle centrale par rapport à la pression humérale, en termes de prédiction des évènements cardiovasculaires.

1.6 REMODELAGE ARTERIEL ET RISQUE VASCULAIRE

Les pathologies artérielles chroniques se caractérisent par la modification progressive de la géométrie et de la structure artérielle. Ce remodelage artériel peut prendre plusieurs aspects, selon le terrain, la pathologie clinique, le type d'artère étudiée. Alors que son but initial est de maintenir une perfusion tissulaire efficace malgré les agressions subies par la paroi artérielle, ce remodelage peut, à terme avoir des conséquences néfastes, notamment sur la rigidité artérielle ou la constitution de la plaque d'athérome. Le concept de remodelage artériel a d'abord été décrit pour les petites artères de résistance, par Mulvany et Schiffrin. Il consiste en une ré-organisation des éléments constitutifs de la paroi artériolaire, de manière à ce que la même quantité de tissu soit répartie autour d'un plus petit diamètre luminal, conduisant ainsi à une augmentation structurale des résistances périphériques. Ceci, dans la théorie de Guyton, conduit à une élévation de la pression artérielle, après disparition de la vasoconstriction initiale. Ce concept a secondairement été étendu aux grosses artères ; dans ce type de vaisseaux, le remodelage correspond à une modification de la géométrie vasculaire (diamètre, épaisseur), en réponse à diverses situations physiopathologiques.

Les vaisseaux sanguins sont constamment soumis à des contraintes mécaniques, liées à la pression artérielle et au flux du sang. Toute variation de ces contraintes est perçue par les cellules vasculaires, qui enclenchent un processus d'adaptation aux nouvelles conditions hémodynamiques, conduisant à terme au remaniement de la paroi du vaisseau. La pression artérielle exerce sur la paroi des forces mécaniques perpendiculaires à la surface endoluminale, mais qui sont compensées par des forces intrapariétales, dans les directions longitudinales et circonférentielles, exercées par les différents éléments de la paroi et s'opposant aux effets de la distension imposée par la pression artérielle. La tension pariétale T est liée à la pression sanguine P et au rayon du vaisseau r par la loi de Laplace ($T = P \times r$). Cette tension pariétale est néanmoins répartie sur toute l'épaisseur de la paroi. De ce fait, la contrainte pariétale (σ_θ) est définie par la formule $\sigma_\theta = P \times r / h$ (h étant l'épaisseur de la paroi). Il ne faut pas confondre la contrainte pariétale (également appelée stress circonférentiel) avec les contraintes de cisaillement (τ) qui s'exercent sur l'endothélium et qui dépendent du débit (Q) et de la viscosité (μ) du fluide, et qui sont inversement proportionnelles au cube du rayon du vaisseau (figure 9)

Figure 9



Dans une artère de gros calibre, l'augmentation aiguë de la pression sanguine entraîne une distension de la paroi et une diminution de son épaisseur, conduisant donc à une augmentation de la contrainte pariétale. La persistance de ce stimulus dans le temps va induire des modifications dans la nature même de la paroi artérielle, avec une hypertrophie et une hyperplasie des cellules musculaires lisses mais aussi une augmentation de synthèse des constituants de la matrice extracellulaire. Ceci va conduire à l'augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle, tendant ainsi à normaliser la contrainte pariétale (27).

Le sexe, l'âge et la pression artérielle sont les principaux déterminants du remodelage artériel. Par exemple, il a été démontré que l'épaisseur intima-média carotidienne augmente d'un facteur 3 entre l'âge de 20 ans et l'âge de 90 ans (28). De façon encore plus marquée que pour la pression artérielle systolique ou moyenne, la pression pulsée locale semble avoir un rôle prépondérant dans l'épaississement artériel, notamment au niveau de la carotide commune (29). Le remodelage artériel constaté au cours de l'hypertension artérielle ou lors du vieillissement physiologique va majorer les résistances artérielles des petits vaisseaux (majorant ainsi la pression artérielle moyenne) mais va aussi augmenter la rigidité des gros troncs artériels, facteur lui-même associé à l'augmentation de la pression pulsée centrale. On assiste donc ainsi à la mise en place d'un réel cercle vicieux, amplifiant ces anomalies structurales et leurs conséquences hémodynamiques, notamment sur les gros troncs artériels (30) et le ventricule gauche (31). Parallèlement, il a été montré que l'épaississement de la paroi vasculaire pourrait favoriser ou s'associer au développement de l'athérosclérose (32), autre composante majeure de la morbidité cardiovasculaire.

De ce fait, la mesure de l'épaisseur de la paroi artérielle revêt un intérêt pronostic potentiel en pathologie clinique, d'autant qu'il s'agit de modifications précoces, permettant d'identifier des patients à risque élevé de maladie cardiovasculaire dès les premiers stades de leur pathologie, lorsque les possibilités d'intervention thérapeutiques sont les plus importantes. L'épaisseur artérielle ne peut actuellement se mesurer en routine que par échographie. Les méthodes développées depuis plus de 20 ans, permettent de mesurer ainsi l'épaisseur de l'ensemble comportant intima plus média (EIM = épaisseur intima-média), sans que l'on puisse réellement distinguer l'une de l'autre. Cette mesure a longtemps reposé sur l'analyse d'images obtenues lors d'échographies carotidiennes. Malgré les efforts remarquables fournis pour standardiser les techniques d'examen et homogénéiser la lecture centralisée nécessaire aux grandes études épidémiologiques, cette méthode classique est sujette à une imprécision liée à la mesure des niveaux de gris sur l'image échographique, ce qui fait qu'il faut des nombres considérables de patients inclus dans ces études pour démontrer des différences significatives. Ces dernières années ont été marquées par l'avènement des techniques d'échotracking, basées sur le suivi automatisé de l'écho des deux parois vasculaires au cours du cycle et permettant de mesurer l'épaisseur de la paroi (entre l'écho de l'interface sang-intima et l'écho de l'interface média-adventice), avec une précision de $<0.01\text{mm}$. Les appareils de dernière génération, tels que ceux utilisés dans notre étude (ARTLAB ® , ESAOTE, Maastricht, Netherlands) sont munis des sondes multi-barette de 128 lignes radiofréquence. Il devient désormais possible d'étudier simultanément plusieurs sections de l'artère sur laquelle est posée la sonde, sur un segment artériel pouvant aller jusqu'à 4 cm de longueur. Cet appareil permet d'ailleurs non seulement la mesure de l'EIM (et du diamètre artériel) sur ce segment artériel (mode BM) mais aussi la mesure de la rigidité artérielle locale par étude de l'augmentation pulsatile du diamètre artériel (mode AWM : arterial wall motion) (figures 10 et 11).

Figure 10

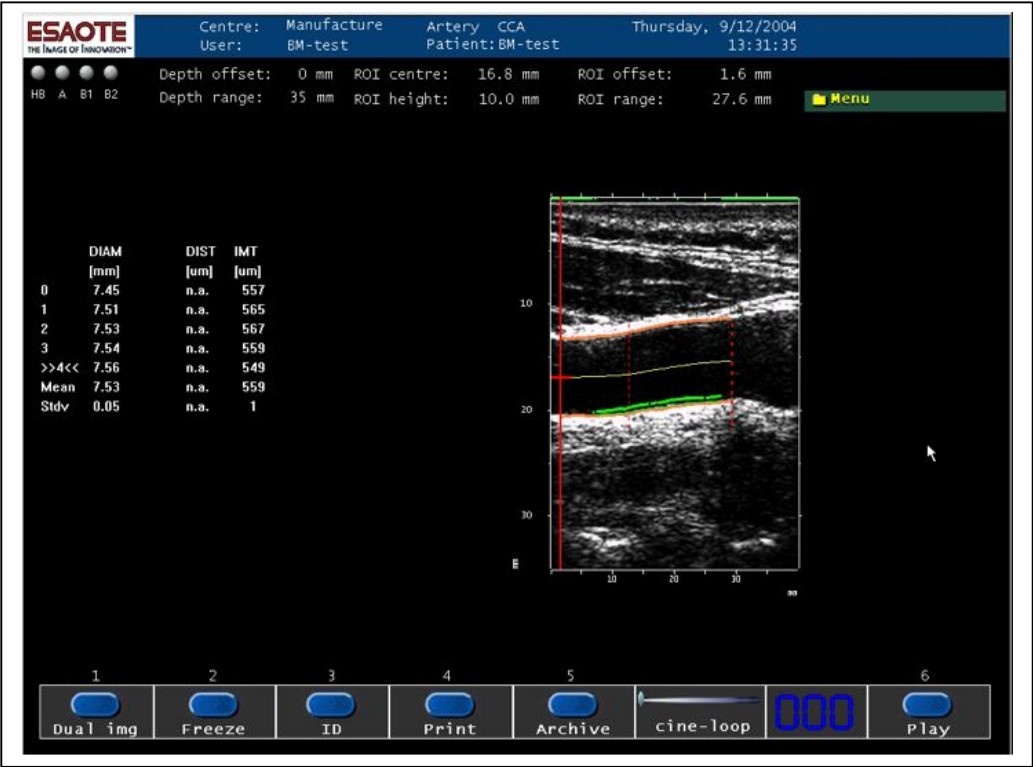
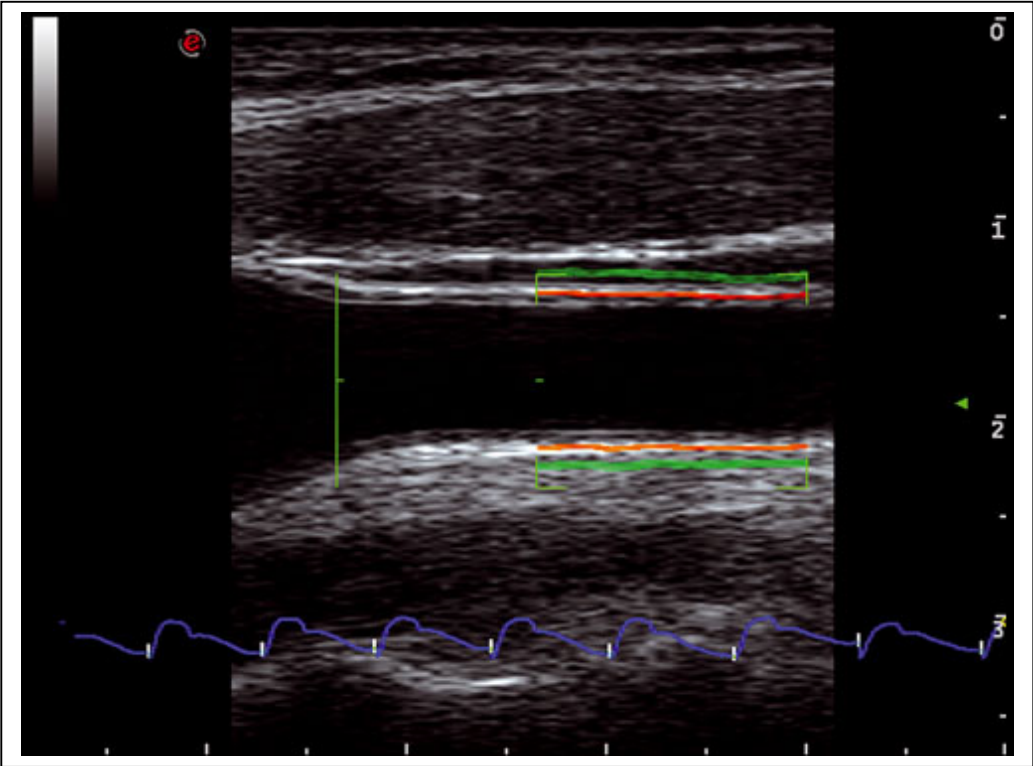


Figure 11



Plusieurs larges études prospectives ont rapporté une relation entre l'EIM carotidienne et le risque de survenue d'événements cardiovasculaires (33). Ces études, menées dans la population générale dans la plupart des cas, ont démontré que le remodelage artériel, marqueur précoce de la maladie vasculaire survenant avant l'apparition de l'athérosclérose et la visualisation des plaques d'athérome, prédisait la mortalité globale, tout comme la survenue d'un accident vasculaire cérébral ou d'un infarctus myocardique (34-38). Cette association persiste même après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels. Dans l'étude Rotterdam (39) il a été montré que toute augmentation de 0.35 mm de l'EIM était associée à une majoration de 56 % du risque de survenue d'un AVC. Ces données expliquent ainsi le fait que l'EIM est désormais utilisée comme critère intermédiaire de jugement dans des études interventionnelles évaluant l'intérêt de diverses stratégies de protection vasculaire (40). La valeur ajoutée de l'EIM est toutefois limitée par rapport à l'ensemble des facteurs de risque (41)

A noter néanmoins que EIM et VOP ne sont pas nécessairement le témoin du même type de lésion vasculaire dans toutes les populations étudiées. Par exemple, dans l'étude finlandaise de Koivisto (42), EIM et VOP étaient bien corrélés chez les patients âgés de plus de 45 ans mais aucune relation entre ces deux paramètres n'était retrouvée chez des patients plus jeunes. Ceci explique probablement les différences retrouvées dans plusieurs études, concernant le rôle pronostique de la VOP ou de l'EIM sur différents types de complications cardiovasculaires. Par exemple, dans l'étude ARIC, l'EIM mais aussi la rigidité carotidienne étaient clairement associées au risque de survenue d'un AVC mais pas à celui de survenue d'une coronaropathie (43).

1.7 ORGANISATION PRATIQUE DES EXPLORATIONS VASCULAIRES DANS NOTRE ETUDE

Les études que nous avons menées sur nos différentes cohortes de patients, insuffisants rénaux ou transplantés, ont comporté deux ou plusieurs explorations vasculaires par patient, à plusieurs mois ou années d'intervalle. La comparaison des résultats obtenus lors de ces mesures impose une standardisation des techniques, selon les recommandations établies à ce jour (2). Les mesures ont été effectuées à l'HEGP et à l'Hôpital Foch. Il est important de noter que les différents investigateurs (AK, MD, MB) ont été formés au centre de l'HEGP, que l'ensemble des procédures ont été partagées entre les deux centres et que toutes les mesures ont fait l'objet d'un contrôle de qualité.

Les mesures artérielles avaient lieu dans une salle d'examen dédiée et climatisée, avec une température ambiante réglée à 22 ± 1 °C. L'examen avait lieu après au minimum 10 minutes de repos en position allongée, dans une ambiance calme, en choisissant dans la majorité des cas, le même moment de la journée et le même examinateur pour les mesures répétées chez un même patient. Des conseils étaient préalablement donnés aux patients pour éviter la prise d'alcool ou la consommation de tabac dans les 3h précédant l'examen ; le patient devait éviter de parler ou de dormir pendant la durée de l'examen. La durée de l'examen était d'environ 1h par patient (44).

En début d'examen, la pression brachiale (systolique, diastolique, moyenne) est mesurée de façon répétée par mesure oscillométrique, jusqu'à une stabilisation des chiffres tensionnels. Un monitoring électrocardiographique est installé, afin de vérifier la présence d'un rythme cardiaque sinusal permanent (les troubles du rythme cardiaque rendant impossible la réalisation des mesures artérielles). Puis, dans un premier temps, nous réalisons la tonométrie d'applanation (Sphygmocor[®]), pour mesure de la pression radiale et carotidienne. Dans le deuxième temps d'examen, nous effectuons l'exploration carotidienne par echotracking (ArtLab[®]), en plaçant la sonde d'échographie à 1 cm de la bifurcation carotidienne. Dans le 3^e temps, une mesure de la VOP carotido-fémorale est réalisée avec le Sphygmocor[®]. Toutes ces explorations vasculaires étaient réalisées du côté droit du patient, sauf s'il existait une Fistule Artério-Veineuse (FAV) homolatérale. Dans ce cas de figure, les mesures étaient faites sur l'hémicorps gauche du patient.

2. CONTEXTE ET ETAT DES CONNAISSANCES

2.1 RISQUE CARDIOVASCULAIRE DU SUJET INSUFFISANT RENAL

2.1.1 Epidémiologie de la maladie cardiovasculaire dans l'insuffisance rénale chronique

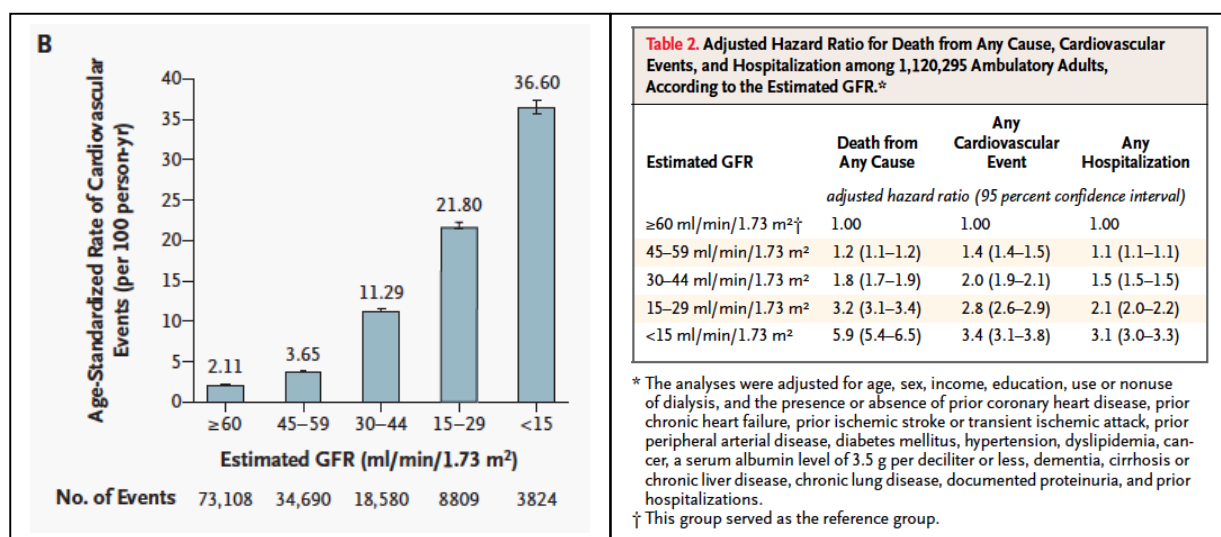
La maladie cardiovasculaire est la principale cause de décès du patient insuffisant rénal. Cette donnée est connue depuis plusieurs décennies pour les patients au stade terminal de la maladie rénale chronique (MRC), pris en charge en dialyse chronique. Des données de l'USRDS ont ainsi démontré que la surmorbidity cardiovasculaire d'un sujet dialysé était 10 fois supérieure à celle de la population générale lorsqu'on analyse la tranche d'âge 65-75 ans ; ce risque relatif était même supérieur à 100 lorsqu'on étudie les patients encore plus jeunes. Ces dernières années, plusieurs larges études épidémiologiques ont néanmoins démontré que cet excès de risque cardiovasculaire était également présent dès les stades initiaux de la MRC, bien avant l'arrivée en hémodialyse (45, 46). D'après une métaanalyse récente, il apparaît par exemple qu'un patient de 50 ans présentant une insuffisance rénale chronique non dialysée, a un risque relatif de décès cardiovasculaire de 3.4 par rapport à un sujet contrôle (47). Il est d'ailleurs aujourd'hui clair qu'un patient insuffisant rénal a une probabilité de décès cardiovasculaire supérieure au risque d'arriver à la dialyse chronique (48), et ce malgré l'amélioration notable de la prise en charge thérapeutique dans le domaine de la cardiologie préventive.

Cet excès de morbi-mortalité cardiovasculaire dans la population des patients insuffisants rénaux a probablement plusieurs explications potentielles. Il est vrai que ces patients cumulent, pour beaucoup d'entre eux, des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels tels que l'hypertension, le diabète ou la dyslipidémie (45). Parmi les patients arrivant en hémodialyse chronique en France, en 2010, on considère que la maladie rénale initiale est une néphropathie diabétique dans 23% des cas, une néphropathie hypertensive dans 22%. Néanmoins, sur ces patients incidents, on retrouve un diabète chez 40% des patients, une hypertension artérielle dans 80% des cas, une obésité (IMC >30 kg/m²) dans 21% des cas (données registre REIN 2010). Ces données pourraient suggérer que la maladie rénale chronique n'est finalement que le témoin d'une maladie cardiovasculaire généralisée, le rein n'étant en dernière analyse que l'un des différents organes-cible touchés par les lésions

vasculaires, au même titre que le cœur, le cerveau ou les artères des membres inférieurs. A cet égard, les données du registre REIN sont parlantes : chez les patients arrivant en dialyse chronique en France, il existe un antécédent de coronaropathie dans 25% des cas, d'insuffisance cardiaque dans 27%, d'artériopathie des membres inf. dans 21%, d'AVC dans 11% (http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/registres/rapport_2010/rapport_2010.pdf). En conséquence de cette hypothèse, on peut tout simplement penser que le patient insuffisant rénal n'est tout simplement qu'un patient à très haut risque cardiovasculaire et que la dysfonction rénale ou la protéinurie ne seraient qu'un épiphénomène de la maladie cardiovasculaire systémique.

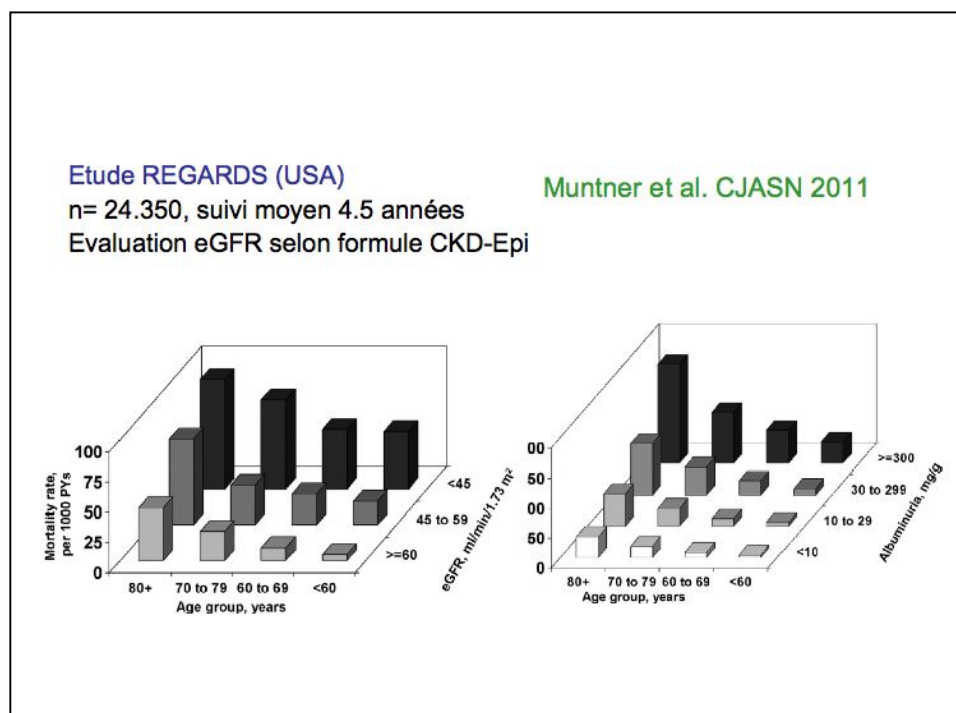
L'analyse de grandes cohortes comme celle de Go et al (45), indique pourtant clairement que le risque cardiovasculaire est plus élevé pour un patient insuffisant rénal, même après ajustement des facteurs de risque classiques et que ce sur-risque augmente avec la progression de la maladie rénale chronique. Ainsi dans cette large base de données californienne, il a été retrouvé une relation linéaire inverse entre le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD et la survenue d'un événement cardiovasculaire ou la mortalité globale (fig 12).

Figure 12



D'autres publications, plus récentes, confirment ces données et montrent que des marqueurs de la maladie rénale tels que la créatinémie, l'estimation du débit de filtration glomérulaire (eDFG) ou la protéinurie (fig13) doivent désormais être pris en compte dans l'estimation du risque cardiovasculaire global, au même titre que les facteurs de risques classiques, comme l'âge, le LDL-cholestérol, le diabète ou le tabagisme.

Figure 13



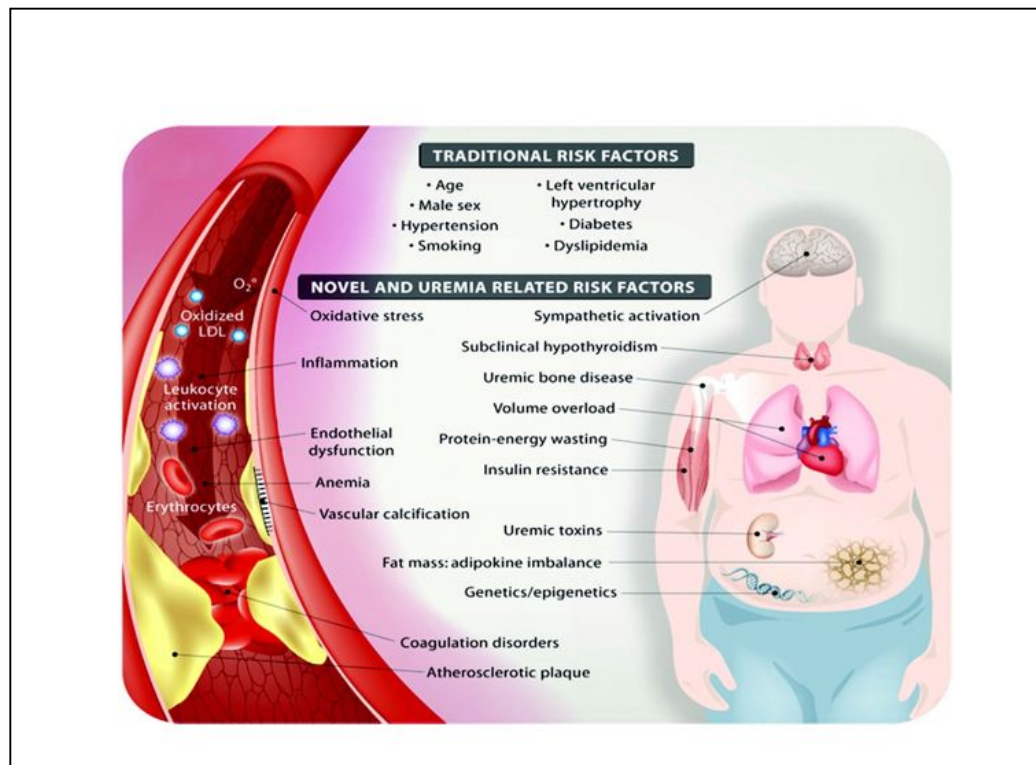
A cet égard, de nombreuses publications ont démontré que le risque cardiovasculaire du sujet insuffisant rénal était sous-estimé lorsqu'on appliquait les modèles prédictifs développés pour la population générale, tel que le score de Framingham (49), suggérant la participation d'autres facteurs de risques, spécifiques à la MRC (50). Le problème de la temporalité et des liens de causalité qui relient l'insuffisance rénale chronique et les facteurs de risque cardiovasculaires reste encore à élucider. Cette question est d'autant plus délicate que le mode d'installation de ces deux pathologies est souvent insidieux et qu'il est quasiment impossible de dater avec précision l'initiation de ces phénomènes pathologiques.

2.1.2 Facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire dans l'insuffisance rénale chronique

Les liens entre la maladie rénale chronique et la constitution des lésions cardiovasculaires sont probablement nombreux et complexes. Plusieurs anomalies métaboliques secondaires à la dysfonction rénale agissent sur le système cardiovasculaire et participent aux lésions cardiaques et artérielles qui s'installent au cours de l'évolution de la MRC. Près de 50% des décès survenant chez le patient insuffisant rénal sont d'origine cardiovasculaire mais il est intéressant de souligner le fait que seuls 18% de ces décès sont directement attribuables à

une maladie vaso-occlusive liée directement au processus athéromateux (USRDS 2006 Annual Data Report, <http://www.usrds.org/atlas06.aspx>). D'ailleurs, la majorité des essais thérapeutiques ciblant les facteurs de risque classiques associés à l'athérosclérose, tels la dyslipidémie, ont été plutôt décevants lorsqu'ils ont été réalisés chez des patients dialysés (51, 52). La plupart des décès cardiovasculaires dans cette population sont secondaires à une mort subite, une arythmie cardiaque ou une insuffisance cardiaque congestive, cette dernière pathologie étant 3 à 4 fois plus fréquente chez les insuffisants rénaux que dans une population de sujets témoins appariés pour les autres facteurs de risque cardiovasculaires (53). Cette particularité de la maladie cardiovasculaire associée à la MRC est donc probablement expliquée par d'autres facteurs de risque, appelées « non-traditionnels » tels que l'anémie, le stress oxydant, les toxines urémiques ou les perturbations du métabolisme phosphocalcique, anomalies métaboliques inhérentes à l'insuffisance rénale chronique (fig 14).

Figure 14



La relation entre l'anémie de l'insuffisance rénale, secondaire au déficit en érythropoïétine, et la morbi-mortalité cardiovasculaire est probablement variable selon le degré d'anémie et le terrain sous-jacent. Plusieurs études publiées au début des années 2000 montraient que les patients insuffisants rénaux ayant les hématokrites les plus bas mouraient plus de maladie cardiovasculaire (54, 55). A contrario, les essais thérapeutiques menés ces dernières années, tant en dialyse chronique que dans les stades préterminaux de la MRC (56, 57), indiquent que la correction excessive du taux d'hémoglobine dans ces populations expose

au moins certains patients à un risque plus important d'accidents vasculaires cérébraux, incitant les sociétés savantes à revoir à la baisse les cibles d'hémoglobine depuis quelques années.

Ces dernières années, l'importance du stress oxydant a été soulignée pour expliquer la dysfonction endothéliale et la perte de l'élasticité artérielle constatée chez le sujet insuffisant rénal (58, 59). Une réduction, même minime de la fonction rénale est associée à une accumulation de toxines urémiques majorant le stress oxydant et la dysfonction endothéliale (60, 61). Les dérivés réactifs de l'oxygène augmentent la peroxydation des lipides, majorent la production locale de métalloprotéases, fragilisent la plaque d'athérome, favorisent la fragmentation des fibres d'élastine dans la paroi vasculaire (62, 63). La physiopathologie des lésions vasculaires induites par le stress oxydant fait intervenir, parmi d'autres éléments, la toxicité de la diméthylarginine asymétrique (ADMA), qui est un produit à élimination rénale (64). L'ADMA inhibe la NO synthase et il a été démontré que son administration chez l'homme diminue significativement la dilatation artérielle induite par le flux (hyperémie post-ischémique). Les taux plasmatiques d'ADMA augmentent avec la progression de la MRC ; ils sont corrélés à la rigidité artérielle (65) mais aussi à la mortalité des patients en dialyse chronique (66).

Le lien entre syndrome inflammatoire et athérome a été démontré dans plusieurs études, notamment dans des populations de patients soumis à une inflammation chronique systémique, comme dans la polyarthrite rhumatoïde (67). Dans certains essais, il a même été prouvé que l'utilisation au long cours de certains médicaments immuno-modulateurs permettait la réduction des marqueurs indirects du risque cardiovasculaire (68, 69). Or, il est désormais clair que la dysfonction rénale est associée à une augmentation significative des taux circulants de CRP ultrasensible mais aussi de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, le TNF-alpha ou l'IL-18, ce qui contribue à la dysfonction endothéliale et à une augmentation du risque cardiovasculaire (70, 71).

La stimulation chronique du Système Rénine-Angiotensine (SRA) / Aldostérone est une caractéristique quasi constante dans la maladie rénale chronique. Ce processus a des conséquences multiples sur le système cardiovasculaire, à la fois par modifications hémodynamiques qu'elle engendre (vasoconstriction périphérique), par la rétention hydrosodée qu'elle stimule, mais aussi par les modifications structurales qu'elle provoque. L'angiotensine II peut promouvoir l'inflammation en induisant la synthèse d'ions superoxyde et de cytokines pro-inflammatoires par les cellules musculaires lisses des vaisseaux (72) ; elle favorise également le remodelage vasculaire via l'hypertrophie et la prolifération des cellules musculaires lisses, la libération de métalloprotéases et la production de collagène au

sein de la matrice extracellulaire de la paroi vasculaire (73). Quant à l'aldostérone, elle stimule la fibrose non seulement au sein du tissu myocardique, mais aussi dans la paroi vasculaire (74, 75), induisant une altération des propriétés fonctionnelles des gros troncs artériels (76). Toutes ces données expérimentales expliquent l'effet vasculo-protecteur et cardio-protecteur des bloqueurs du SRA (IEC, ARA2 ou spironolactone) notamment dans le cadre de la MRC (77-79).

D'autres substances dont les taux circulants s'élèvent au cours de la MRC sont très probablement impliqués dans la constitution des lésions vasculaires. Ainsi, les produits avancés de la glycosylation (AGE) interfèrent avec la fonction endothéliale mais aussi le métabolisme du collagène dans la paroi vasculaire (80, 81). L'endothéline (ET-1), parallèlement à son fort pouvoir vasoconstricteur, semble également jouer un rôle important dans la fibrogenèse de la paroi artérielle (82), laissant entrevoir une propriété intéressante pour les antagonistes du récepteur de l'endothéline actuellement en cours de développement pharmaceutique.

Pour finir, les progrès les plus importants accomplis depuis 10 ans concernent les liens qui existent entre les perturbations du métabolisme phosphocalcique, la maladie osseuse du sujet insuffisant rénal (CKD-MBD) et les modifications structurales artérielles (83-85). La maladie rénale chronique s'accompagne classiquement de l'apparition progressive d'une hypocalcémie, d'une hyperphosphorémie, d'une hyperparathyroïdie secondaire et d'une carence en vitamine D active, en partie secondaire à un déficit de 1-alpha - hydroxylase (86). Or, au fur et à mesure des découvertes de ces dernières années, il est désormais devenu clair que l'hyperphosphorémie, l'élévation des taux plasmatiques de PTH mais aussi la carence en vitamine D sont des facteurs indépendants associés à la mortalité cardiovasculaire du sujet insuffisant rénal.

- La phosphorémie et le taux du produit phosphocalcique sont hautement prédictifs de la morbimortalité cardiovasculaire pour les patient en dialyse (87, 88) ou en pré-dialyse (89), mais aussi dans la population générale, comme cela a été démontré dans plusieurs larges études comme ARIC (90) ou Framingham Offspring Study (91).
- Le taux de PTH semble également refléter le risque cardiovasculaire dans la population des patients en dialyse (88, 92), tout comme dans plusieurs cohortes de patient insuffisants rénaux aux stades III ou IV (93, 94). Néanmoins cette corrélation semble moins forte que celle qui a été retrouvée avec l'hyperphosphorémie.

- La carence en vitamine D a également été associée à une incidence accrue d'évènements cardiovasculaires et à une surmortalité, que cela soit chez le patient avec fonction rénale normale (95), chez le patient insuffisant rénal non dialysé (96) ou le patient en dialyse chronique (83, 97), possiblement par le biais d'une fréquence accrue de l'hypertension artérielle (98), d'une rigidité artérielle augmentée (83) ou de l'aggravation d'autres facteurs de risque CV chez le sujet carencé. Cette action est probablement en partie liée à l'inhibition du SRA et l'amélioration de la fonction endothéliale induites par la vitamine D (99). Même si les études interventionnelles n'ont pas permis de démontrer directement une réduction du risque cardiovasculaire par l'administration de vitamine D, l'étude VITAL a montré que l'utilisation d'un agent stimulant le récepteur de la vitamine D dans la néphropathie diabétique pouvait réduire la protéinurie, marqueur associé à un pronostic rénal et vital péjoratif dans cette population (100).

- La découverte récente du FGF-23, acteur essentiel dans la physiologie de l'équilibre phosphocalcique, a révolutionné notre vision des liens qui existent entre le métabolisme osseux et la maladie cardiovasculaire (101). Ce facteur circulant, dont le rôle essentiel est la stimulation de l'excrétion urinaire de phosphore et la freination de la 1-alpha-hydroxylase, l'enzyme qui active la vitamine D, s'élève de façon précoce lors de la progression de la MRC, bien avant que n'apparaissent l'hyperphosphorémie ou l'hyperparathyroïdie. On sait désormais que le taux plasmatique de FGF-23 est corrélé au développement de lésions endothéliales, à l'augmentation de la rigidité artérielle (102), à l'apparition des calcifications vasculaires (103), à l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche (104-106), non seulement chez le patient en dialyse chronique mais aussi aux stades initiaux de la néphropathie (101). Des taux élevés de FGF-23 sont associés non seulement à une dégradation plus rapide de la fonction rénale pour les patients en pré-dialyse, mais aussi à la mortalité globale et cardiovasculaire chez les patients insuffisants rénaux, dialysés ou non (107-110). De façon encore plus étonnante, la valeur prédictive du FGF-23 sur la morbi-mortalité cardiovasculaire a été démontrée même dans des populations à haut risque cardiovasculaire mais sans insuffisance rénale (111). Il est encore trop tôt pour préciser si le FGF-23 est un simple marqueur ou un médiateur des lésions cardiovasculaires rencontrées dans la maladie rénale chronique. Pour certains, le FGF-23 pourrait être un simple reflet de la phosphorémie moyenne, qui est désormais reconnue comme un réel acteur dans le genèse des calcifications artérielles. Pour d'autres, le FGF-23 pourrait avoir une action propre sur le système cardiovasculaire, soit indirectement, par l'inhibition de la production de

vitamine D, soit directement, par son action sur la cellule myocardique, comme cela a été récemment démontré dans l'élégante publication de Faul (106). Dans cet article publié en 2011, les auteurs ont démontré que le FGF-23 pouvait se fixer sur le récepteur du FGF, à la surface du cardiomyocyte, activer la voie calcineurine/NFAT et provoquer une croissance des cellules in vitro, mais aussi in vivo, dans un modèle murin. Ces données suggèrent d'ailleurs que l'action du FGF-23 peut être observée même dans des tissus qui n'expriment pas Klotho, le co-récepteur du FGF-23, ouvrant la porte à d'autres hypothèses physiopathologique mais aussi à des potentielles interventions thérapeutiques, telles que l'administration d'antagonistes des récepteurs FGF.

La discrimination entre l'effet propre de l'insuffisance rénale et celui des facteurs très intimement liés à la fonction rénale n'est pas résolu, ni au plan théorique, ni au plan physiologique. L'exemple type est celui de la PTH. Les taux élevés de PTH sont étroitement liés à la réduction du DFG. Il est ainsi impossible de dire si l'association entre morbi-mortalité et taux circulants de PTH est secondaire à un rôle pathologique propre de cette hormone ou bien à l'ensemble complexe de la réduction du DFG, couplée aux déterminants de la réduction du DFG. L'utilisation de modèles statistiques multivariés ne permet pas de résoudre cette ambiguïté, du fait du caractère souvent non linéaire des relations, des effets seuil et de l'absence de données fiables de temporalité.

2.1.3 Mécanismes physiopathologiques de la maladie vasculaire et des calcifications vasculaires dans la MRC

Même si les mécanismes qui sous-tendent l'augmentation du risque cardiovasculaire au cours de la MRC commencent à peine à être disséqués, la constatation d'une forte morbi-mortalité avait conduit, dès les années 1970, à l'hypothèse que la néphropathie est responsable d'un vieillissement artériel accéléré (112).

Plusieurs auteurs avaient à l'époque retrouvé une athérosclérose plus sévère chez le patient urémique, notamment lorsqu'il existait un diabète sucré associé (112, 113). Grâce à de multiples études cliniques, radiologiques et histo-pathologiques réalisées ces dernières années, il est désormais clairement démontré que la prévalence des plaques d'athérome est majorée chez le patient en insuffisance rénale (114), mais aussi que ces plaques sont beaucoup plus souvent calcifiées, reflétant probablement le rôle des perturbations du métabolisme phosphocalcique dans la genèse des lésions artérielles.

Etonnement, il est rapidement devenu clair que la maladie coronarienne n'était pas la cause principale de la mortalité cardiovasculaire chez le patient dialysé. On connaît désormais l'incidence accrue de cardiomyopathie dilatée, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme supra-ventriculaires dans cette population de patients (53). Ces maladies cardiaques sont responsables d'une mortalité importante, expliquant le fait que la présence de lésions athéromateuses n'explique qu'une petite partie des complications cardiovasculaires. Ainsi, Ritz montrait dès 1985 (115) que seulement 20% des décès cardiovasculaires des patients diabétiques dialysés étaient dus à un infarctus myocardique (13%) ou à un AVC (7%). Par ailleurs, dans les années 1990, il est devenu clair que l'HVG, qui est un processus indépendant de la maladie athéromateuse, avait un rôle pronostic majeur chez le patient dialysé (116). On peut ainsi supposer que l'ischémie myocardique peut survenir dans ce contexte, même sans sténose coronarienne, suite à une inadéquation entre une augmentation des besoins myocardiques en oxygène (dilatation et hypertrophie du muscle cardiaque, majoration de la pré-charge liée à la surcharge volémique ou de la post-charge liée à l'augmentation de la pression pulsée) et une perfusion myocardique insuffisante (raréfaction des capillaires intra-myocardiques et diminution de la pression diastolique nécessaire pour la perfusion des coronaires). Dans ce cadre, l'étude détaillée des constituants de la pré- et post-charge ventriculaire gauche revêt un intérêt particulier, notamment en ce qui concerne la surcharge volémique (rétention hydrosodée, hyperdébit) ou la surcharge en pression (pression artérielle moyenne, pression pulsée, impédance aortique, rigidité artérielle).

La compréhension de cette particularité clinique de la maladie cardiovasculaire du sujet insuffisant rénal est venue avec l'identification et la caractérisation d'un autre type de modification structurelle des artères, l'artériosclérose. Comme nous l'avons vu précédemment, cette atteinte de la paroi artérielle intéressant non pas l'intima (comme dans l'athérosclérose « classique ») mais la média des gros troncs artériels, aboutit à une rigidification accélérée de l'arbre vasculaire. Ce processus est secondaire à la dégradation des fibres d'élastine qui composent la matrice extracellulaire de la paroi artérielle et leur remplacement progressif par des fibres de collagène, qui sont beaucoup moins distensibles. Par ailleurs il s'accompagne d'une sénescence des cellules musculaires lisses, qui perdent leur contractilité et disparaissent progressivement pour être remplacées par un tissu conjonctif de plus en plus rigide. L'artériosclérose est un processus de dégénérescence artérielle rencontré lors du vieillissement physiologique mais qui beaucoup plus marqué dans certaines circonstances pathologiques telles l'hypertension artérielle, le diabète ou la maladie rénale chronique.

L'artériosclérose joue probablement un certain rôle dans l'apparition des lésions endothéliales et sous-endothéliales qui vont, secondairement aboutir à la formation de la plaque d'athérome et à la pathologie athéromateuse (cardiopathie ischémique, artériopathie des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral). Elle stimule l'invasion de l'intima par les cellules musculaires lisses, la formation d'une néo-intima, la déstabilisation de la plaque d'athérome. Mais surtout, comme cela a été détaillé dans la première partie de l'introduction, elle va induire une augmentation de la rigidité artérielle et favoriser, par le biais de modifications hémodynamiques, l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche (117), d'une insuffisance cardiaque congestive (118), de troubles du rythme cardiaque (119, 120). Or, on sait aujourd'hui que ces pathologies cardiaques non athéromateuses représentent une part majeure de la morbi-mortalité cardiovasculaire chez le sujet insuffisance rénale.

Une autre particularité de la maladie artérielle au cours de la MRC est la prévalence et la sévérité des calcifications artérielles (121). Il existe deux types de calcifications artérielles, selon leur localisation artérielle. Celles qui touchent l'intima artérielle sont préférentiellement associées au processus athéromateux et sont caractérisées par un dépôt lipidique, une inflammation locale et une apoptose cellulaire progressive. Par contre, les calcifications qui se trouvent au sein de la média (appelées également médiacalcoses ou calcifications de Monckeberg) sont préférentiellement rencontrées chez le patient insuffisant rénal (122), tout comme chez le patient diabétique. Le mécanisme fait principalement intervenir les cellules musculaires lisses vasculaires de la média. Pendant longtemps, on a pensé que la constitution de ces calcifications était un processus passif, résultant de la précipitation de calcium et de phosphate, elle-même secondaire à une augmentation du produit phosphocalcique ($\text{Ca} \times \text{P}$) plasmatique au cours de la MRC. Néanmoins, plusieurs études ont prouvé que l'apparition et l'amplification des calcifications artérielles est un phénomène actif, secondaire à la transformation des cellules musculaires lisses en ostéoblastes, aboutissant ainsi à l'équivalent d'une ostéogénèse ectopique.

Les stimuli pour cette transdifférentiation cellulaire sont probablement multiples. Il a ainsi été montré que l'hyperphosphorémie est un acteur essentiel du processus (123), expliquant le lien entre le taux de phosphore et la prévalence des calcifications artérielles (124-126), mais aussi l'effet bénéfique des chélateurs du phosphore (127) sur l'évolution des calcifications. D'autres facteurs sont également impliqués, comme le stress oxydant, les cytokines pro-inflammatoires, les toxines urémiques, mais aussi les produits de dégradation de l'élastine, induisant l'activation d'un facteur transcriptionnel essentiel pour la différenciation ostéoblastique, le facteur Cbfa1/Runx2. Le recrutement de cellules inflammatoires va amplifier la dégradation de la matrice extra-cellulaire en libérant des métalloprotéases comme MMP-2 ou MMP-9, enzymes protéolytiques qui clivent les fibres d'élastine. Les

toxines urémiques et l'hyperphosphorémie induisent également l'apoptose progressive des cellules musculaires lisses, ce qui joue également un rôle capital car les corps apoptotiques concentrent et cristallisent le calcium extra-cellulaire, créant ainsi le nucléus sur lequel sera initié le processus d'ostéogénèse (128). Pour finir, ce processus est caractérisé par un déséquilibre local entre protéines et hormones favorisant l'ostéogénèse (BMP-2, Ostéocalcine, Phosphatase alcaline) et inhibiteurs de l'ostéogénèse (fétuine-A, ostéoprotégérine, ostéopontine, Matrix-Gla Protein) (121).

Les calcifications artérielles peuvent désormais être quantifiées en pratique clinique, grâce à des techniques d'imagerie basée sur la tomodensitométrie de type electron-beam CT (EBCT) et multi-slice CT (MSCT), tant au niveau aortique que coronaire, même si des techniques semi-quantitatives, basées sur une simple radiographie abdominale ont montré un certain intérêt (129). Pour l'instant, ces techniques ne permettent pas de différencier les calcifications de la média des calcifications intimes. Braun et al (130) ont été les premiers à montrer que les calcifications coronaires augmentaient chez les patients hémodialysés, avec des scores calciques 2 à 5 fois supérieurs à ceux de sujets témoins appariés sur l'âge et présentant une maladie coronarienne prouvée. Leur apparition est néanmoins beaucoup plus précoce, dès les stades initiaux de la néphropathie (85), se majorant au cours de la progression de la MRC (131). Ces calcifications ont manifestement un retentissement sur le flux artériel lorsqu'ils surviennent sur des artères de petit calibre et influent sur la rigidité artérielle lorsqu'ils apparaissent sur les gros troncs (132, 133). Leur présence est prédictive du pronostic cardiovasculaire dans la population générale (134), chez le sujet dialysé (135-137) ou le patient transplanté rénal (138). En post-transplantation rénale, la progression des calcifications est ralentie, mais la régression des calcifications est rare (139), soulignant le fait que les lésions vasculaires acquises pendant la période de dialyse ne sont pas toutes réversibles.

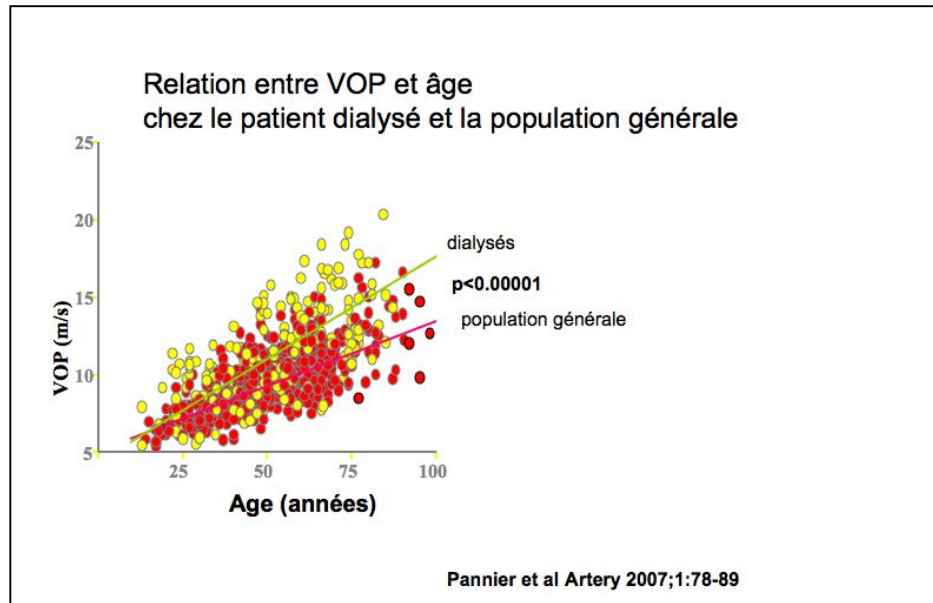
2.2 RIGIDITE ARTERIELLE ET INSUFFISANCE RENALE

2.2.1 Rigidité artérielle chez le patient dialysé chronique

Les premières études de la rigidité artérielle dans l'insuffisance rénale se sont intéressées aux patients pris en charge en hémodialyse chronique. Le groupe de Gérard London, dès 1990, avait ainsi montré que ces patients présentaient une augmentation de la rigidité artérielle au niveau de l'aorte mais aussi de la carotide (140). Ces modifications structurelles

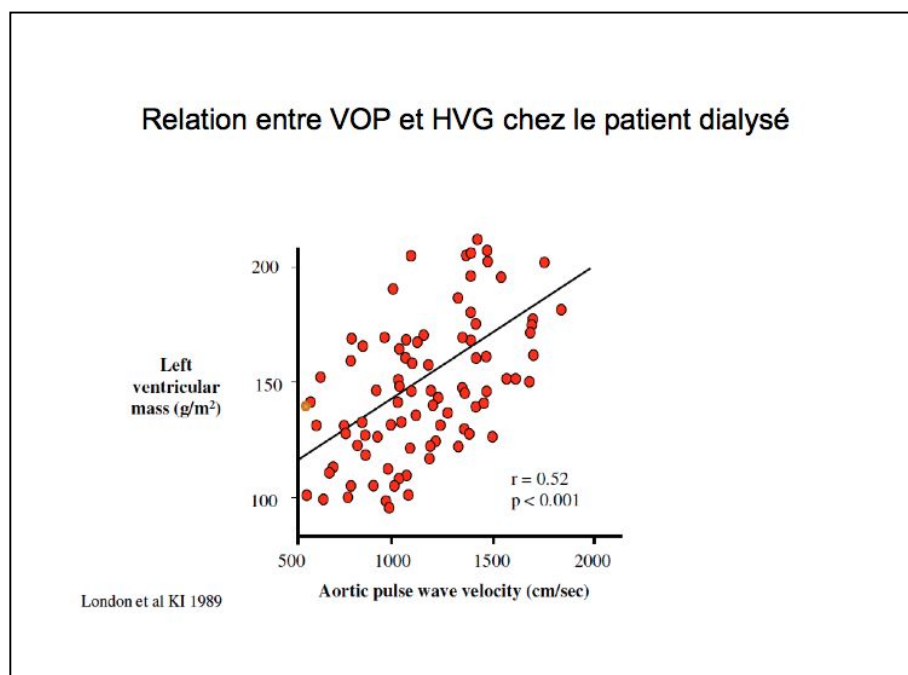
et fonctionnelles, rencontrées de façon quasi-physiologique avec le vieillissement, sont beaucoup plus marquées dans la population de patients dialysés chroniques (fig 15), touchant essentiellement l'aorte et les gros troncs artériels et peu les artères périphériques de type musculaire. L'augmentation de la rigidité aortique conduit à une majoration de la pression artérielle systolique, une diminution de la pression artérielle diastolique, puis à une augmentation de post-charge du ventricule gauche.

Figure 15



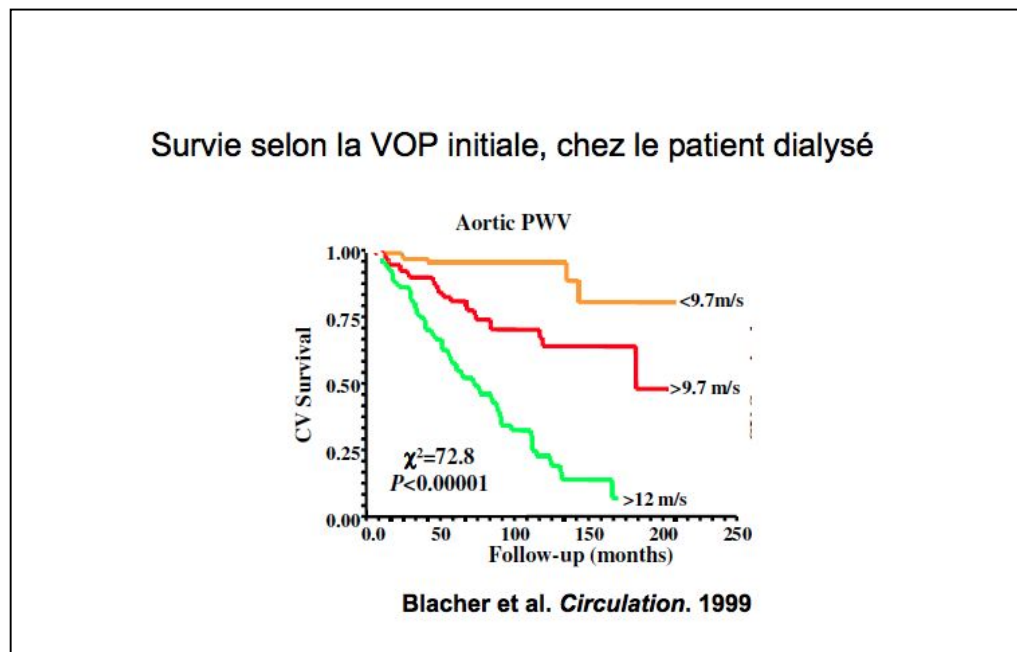
Indirectement, elle induit donc une hypertrophie ventriculaire gauche (fig 16) et une hypo-perfusion coronaire, expliquant en partie l'impact sur la morbi-mortalité cardiovasculaire du patient dialysé.

Figure 16



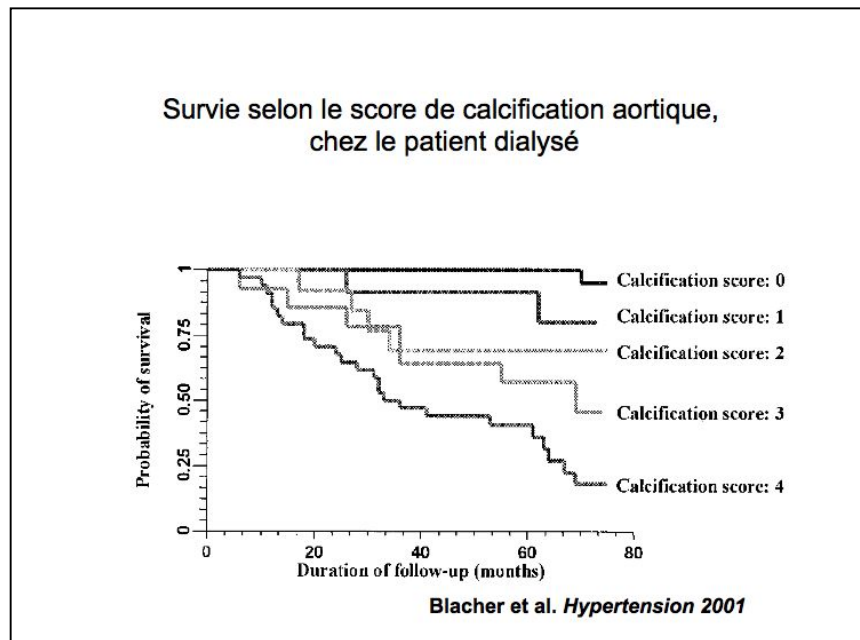
Dans une étude prospective menée sur près de 10 ans et incluant 241 patients dialysés (13), la rigidité aortique (évaluée par la vitesse de l'onde de pouls) est (avec l'âge du patient) le meilleur facteur pronostique de la mortalité cardiovasculaire (fig17). Ainsi pour toute augmentation de la VOP de 1 m/s, le risque relatif de la mortalité était augmenté d'un facteur égal à 1.39. La rigidité carotidienne est également hautement prédictive des événements cardiovasculaires et de la mortalité globale dans cette population (18), suggérant un mécanisme commun entre les lésions vasculaires des différents segments artériels possédant une structure élastique.

Figure 17



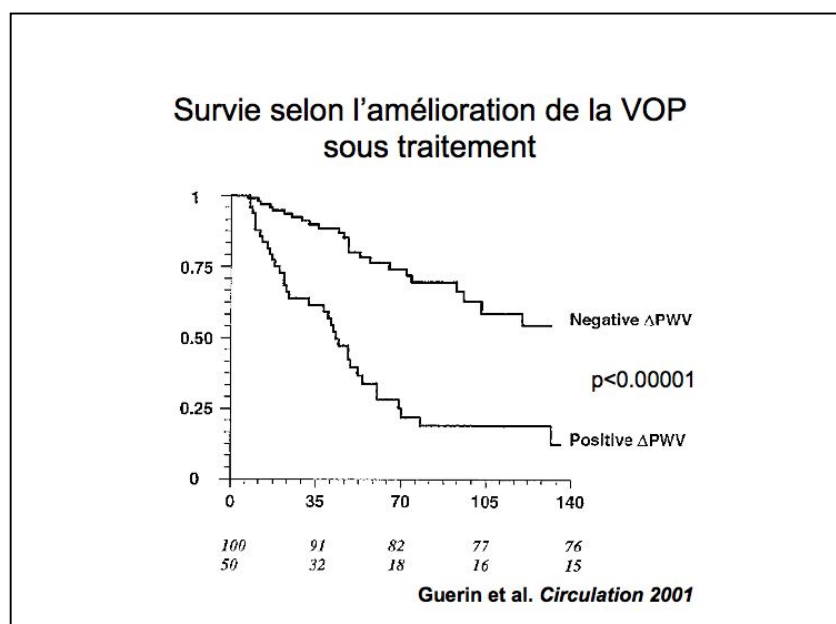
Ces lésions passent possiblement par la constitution de calcifications dans la média artérielle : dans une étude du groupe de Gérard London, publiée en 2001 (137), la présence, la quantité et l'extension des calcifications artérielles (sur l'aorte, la carotide commune ou les axes ilio-fémoraux) dans une population de 110 patients hémodialysés chroniques est corrélée à la mortalité cardiovasculaire (fig 18). Ces données ont été confirmées par d'autres groupes, comme par exemple dans l'étude multicentrique CORD, montrant que dans une population de patients hémodialysés, toute augmentation de la VOP d'1 m/s majorait le risque d'évènement cardiovasculaire de 15% (141).

Figure 18



Pour finir, la seule étude interventionnelle basée sur la rigidité artérielle a été réalisée dans une population de sujets hémodialysés, suivis prospectivement pendant 51 mois en moyenne (142). Or dans cette étude, seuls les patients qui présentaient à la fois une amélioration de leur pression artérielle et de leur VOP survivaient, alors que ceux qui amélioraient leur pression artérielle et non leur VOP avaient un risque accru de mortalité cardiovasculaire (fig19).

Figure 19

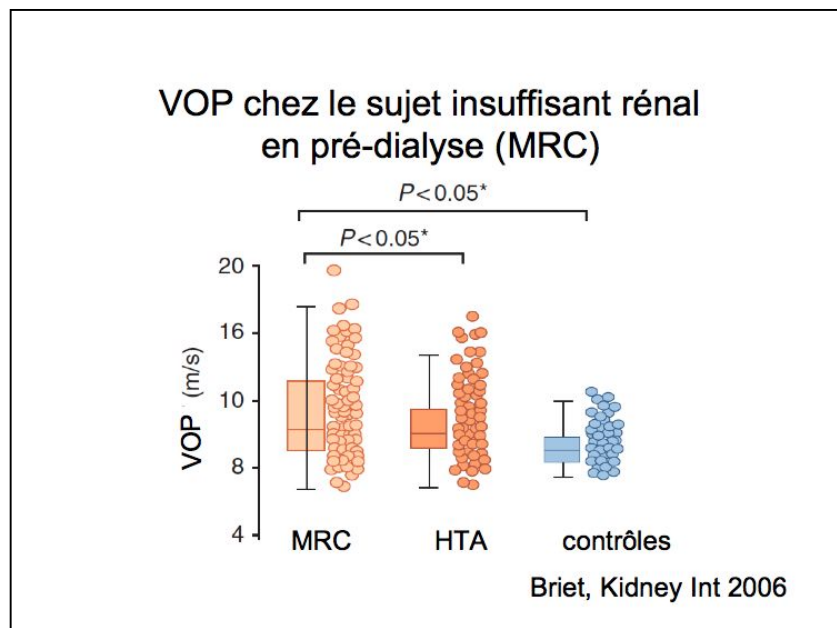


D'ailleurs, plusieurs auteurs ont montré qu'il existe une relation inverse entre le taux plasmatique de fétuine-A (un inhibiteur circulant de calcification), et la rigidité artérielle du patient dialysé (143, 144). De façon plus globale, le lien entre métabolisme phosphocalcique et rigidité artérielle se confirme grâce à de multiples études observationnelles : la rigidité artérielle est majorée chez le patient dialysé déficient en vitamine D (83), chez le patient recevant des fortes doses de calcium-élément, chez le patient dialysé avec des bains de dialyse riches en calcium (145), chez le patient ayant un os adynamique ou une masse osseuse diminuée (84, 146, 147). Ces découvertes récentes ouvrent la voie à de potentielles interventions thérapeutiques dans le futur, suggérant par exemple que l'utilisation de chélateurs non-calciques du phosphore ou la prescription d'agonistes du récepteur de la vitamine D pourraient influencer sur le développement des calcifications artérielles (148, 149) et possiblement ralentir le vieillissement artériel prématuré observé chez le patient dialysé chronique.

2.2.2 Rigidité artérielle chez le patient insuffisant rénal non dialysé

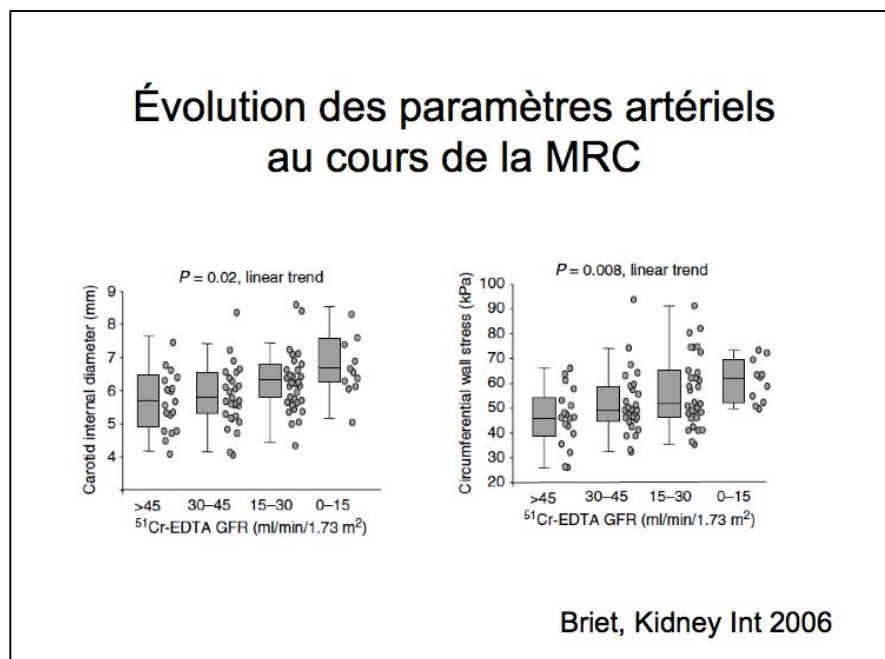
Il faut toutefois garder en tête le fait que l'insuffisance rénale terminale n'est que le stade ultime d'une pathologie chronique qui évolue souvent plusieurs années, voire des décennies avant la prise en charge en épuration extra-rénale. Les études épidémiologiques à large échelle ont prouvé que le retentissement cardiovasculaire de la dysfonction rénale était précoce et ceci semble se confirmer lorsqu'on étudie les modifications artérielles déjà présentes dès les stades initiaux de la maladie rénale chronique. Ainsi, Mourad (150) et Wang (151) étaient parmi les premiers à montrer que la rigidité aortique augmentait au cours de la progression de la néphropathie. Konings et al (152) avaient observé que la distensibilité de la carotide interne était corrélée au DFG estimé dans une population de patients avec une MRC. Ces études pilotes ont été en grande partie confirmées par l'étude RENART, réalisée à l'HEGP et publiée par Briet et al en 2006 (153). Cette étude ancillaire réalisée dans le cadre de la cohorte NEPHROTEST a été particulièrement intéressante par plusieurs de ses aspects : par le nombre conséquent de patients inclus (n=95 pour l'étude transversale, n=420 pour l'étude longitudinale), par le suivi prospectif de cette population, par la mesure standardisée de la fonction rénale grâce à la méthode de référence que représente la clairance du Chrome-EDTA. Cette étude a confirmé l'augmentation de la rigidité aortique en comparaison avec une population témoin de patients hypertendus non insuffisants rénaux (fig20).

Figure 20



Elle a surtout montré que d'autres modifications structurales survenaient de façon prématurée et inadaptée. Ainsi l'insuffisance rénale semble s'accompagner d'une importante augmentation progressive du diamètre interne de la carotide interne (fig21).

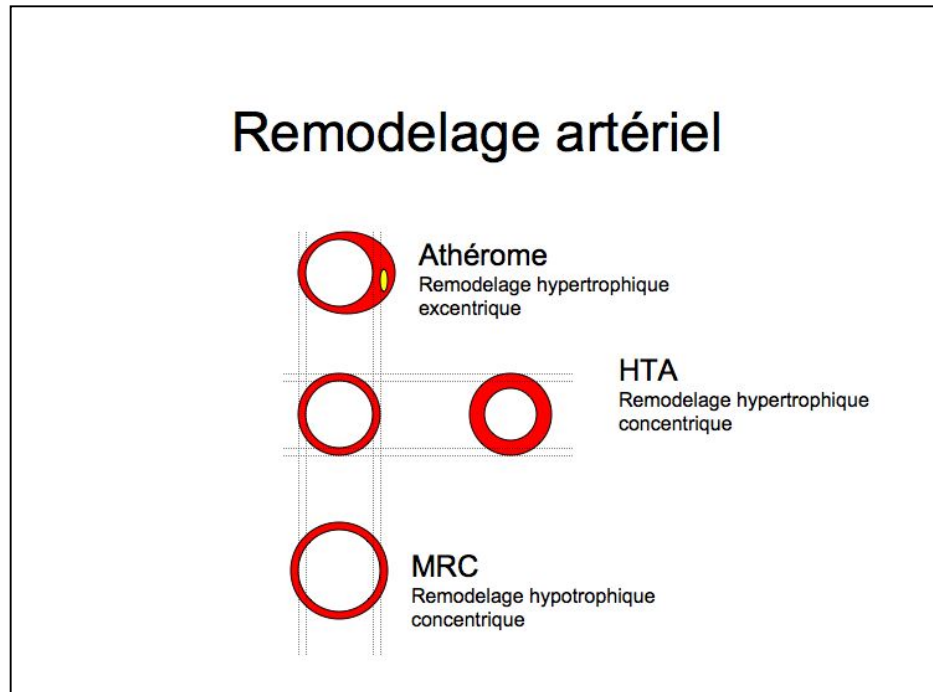
Figure 21



Ce processus de dilatation des artères élastiques est fréquemment observé lors du vieillissement physiologique ou dans certaines situations pathologiques, tels l'hypertension

artérielle. Néanmoins, chez l'insuffisant rénal, elle se constitue sans modification de l'IMT ni de l'épaisseur de la paroi artérielle, ce qui conduit à une augmentation significative du stress circonférentiel, notamment au niveau carotidien (fig 22).

Figure 22



Plusieurs études récentes confirment ces données préliminaires, qui étaient disponibles au début de notre travail de recherche. Les avancées récentes dans ce domaine seront présentées plus loin.

2.2.3 Déterminants de la rigidité artérielle chez le patient insuffisant rénal

Dans quasiment toutes les études réalisées dans le cadre de la MRC, la rigidité artérielle dépend toujours des paramètres universellement acceptés comme étant les principaux déterminants du vieillissement artériel, soit l'âge du patient et son niveau de pression artérielle. De façon générale, les autres facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels tels que le diabète (85, 154, 155), le syndrome métabolique (154, 155), le sexe masculin sont souvent associés à la rigidité artérielle dans la MRC, même si le lien n'est pas toujours très fort. Par contre, une corrélation est fréquemment retrouvée entre rigidité artérielle et plusieurs paramètres biochimiques témoignant des modifications du métabolisme phosphocalcique qui surviennent dans ce contexte : phosphorémie (156), fétuine-A (157), ostéoprotégérine (158), vitamine D (159). Pour finir, une association est observée entre rigidité artérielle et certains témoins des modifications de la structure biochimique de la paroi

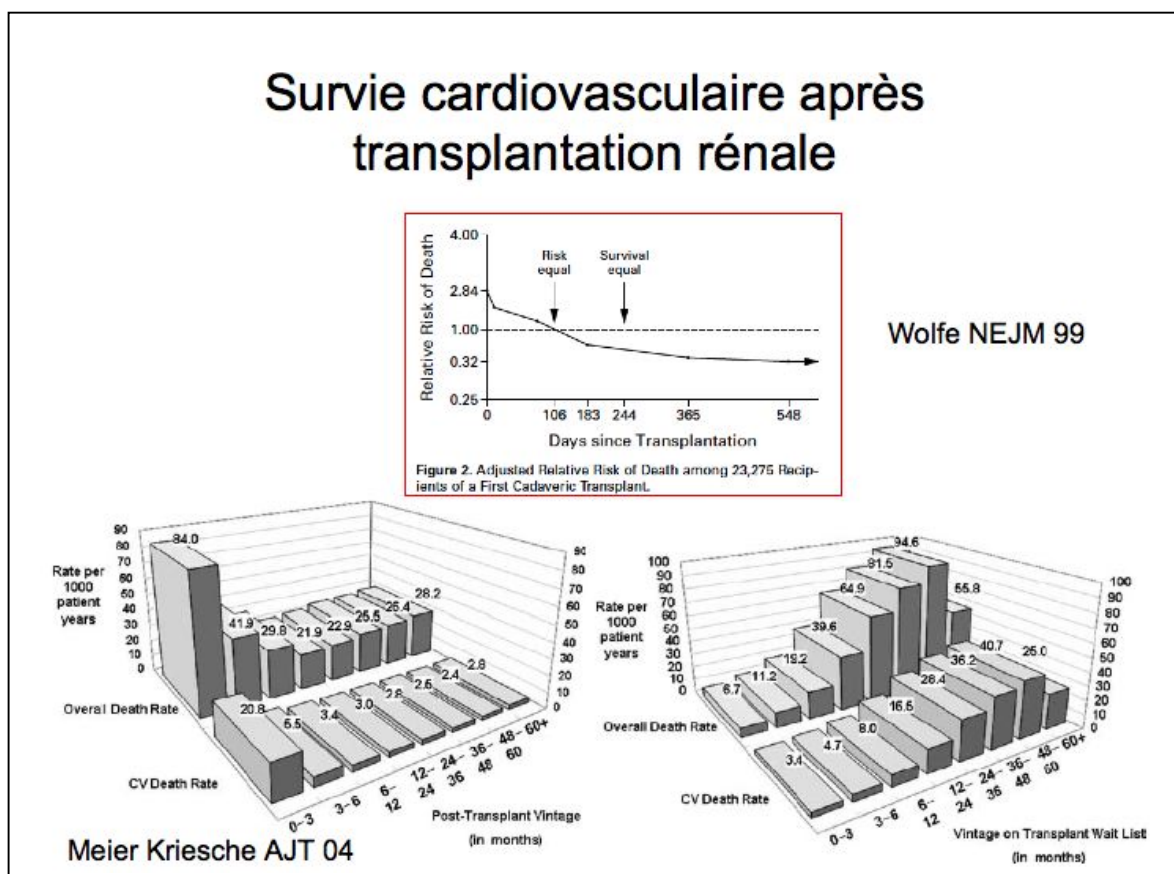
artérielle : PIIINP (témoin de la fibrogénèse) (160), MMP-2 et peptides dérivés de la dégradation de l'élastine (161). La rigidité aortique a par ailleurs été corrélée à la présence de calcifications aortiques (85, 162) ou coronaires (163), comme cela a été détaillé ci-dessus.

2.3 PATHOLOGIE ARTERIELLE DU SUJET TRANSPLANTE RENAL

2.3.1 Risque cardiovasculaire du sujet transplanté rénal

La transplantation rénale fait partie des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale terminale. Cette alternative à la dialyse chronique apporte non seulement une amélioration de la qualité de vie des patients insuffisants rénaux mais aussi un allongement de la survie des patients (164), essentiellement par le biais de la réduction du risque cardiovasculaire (165) (fig23). Le risque cardiovasculaire du sujet transplanté rénal demeure toutefois supérieur à celui des sujets non insuffisants rénaux. Les études épidémiologiques montrent d'ailleurs bien que les complications cardiovasculaires deviennent désormais la première cause de mortalité du patient transplanté, devant les complications infectieuses ou carcinologiques (166-168).

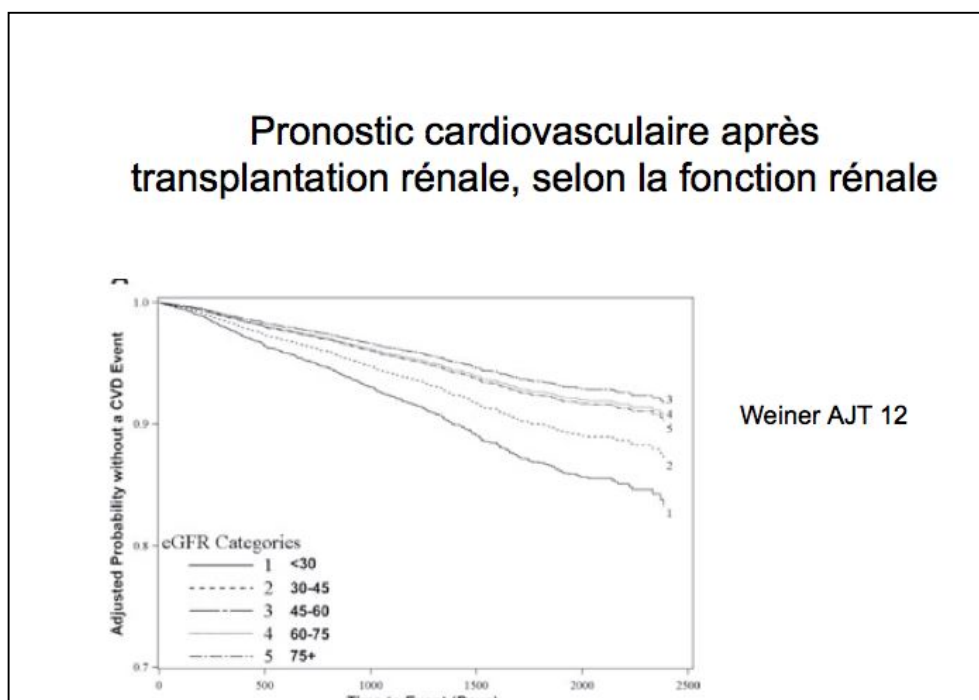
Figure 23



La réversibilité des anomalies métaboliques (anémie, perturbations du métabolisme phosphocalcique, accumulation de toxines urémiques) après la greffe explique probablement en grande partie l'amélioration constatée après comparaison de leur morbi-mortalité avec celle des patients demeurant en dialyse chronique. Il faut néanmoins garder en tête la prévalence très élevée des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels dans la population des sujets transplantés, soit en rapport avec la maladie qui les a conduits en insuffisance rénale, soit en rapport avec une iatrogénie secondaire à la greffe. La transplantation exige la prise chronique de médicaments immunosuppresseurs tels les corticoïdes, la cyclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, qui peuvent induire des complications métaboliques (diabète, dyslipidémie) ou une élévation de la pression artérielle. Par exemple, le développement d'un diabète post-greffe est fréquent (169) et son rôle délétère sur le pronostic cardiovasculaire et rénal en post-greffe a été souligné par plusieurs auteurs (170-174).

Les scores de calcul de risque cardiovasculaires utilisés pour la population générale, tels le score de Framingham sous estiment massivement la morbi-mortalité cardiovasculaire des sujets transplantés rénaux (175-177), ce qui suggère que des facteurs de risque non traditionnels jouent un rôle non négligeable dans ce contexte. Parmi ceux-là, la dysfonction rénale résiduelle est probablement la mieux étudiée. De nombreuses études ont montré que la fonction rénale obtenue en post-transplantation était fortement corrélée au risque cardiovasculaire (177-180) ou à la mortalité globale (181) (fig 24).

Figure 24



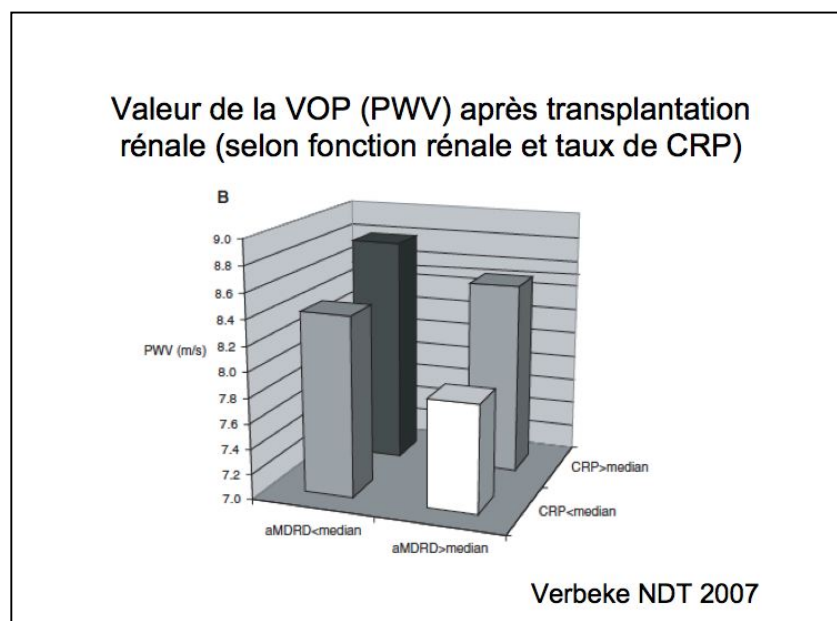
Il ne faut pas non plus négliger le poids que représentent les lésions vasculaires constituées, héritage des années passées en insuffisance rénale avancée (stade IV ou V) ou en dialyse chronique (stade Vd). La durée de la période passée en dialyse avant la greffe (165, 177, 182) est prédictive de la mortalité cardiovasculaire post-greffe, et les antécédents cardiovasculaires demeurent un des facteurs de risque de mortalité les plus importants après la transplantation (177, 179, 182). Ceci explique du moins en partie les meilleurs résultats obtenus avec les transplantations préemptives (183) permettant aux patients d'être greffés sans passer par le stade de dialyse chronique, évitant ainsi la période de la maladie rénale chronique générant le plus de lésions vasculaires. Parmi les autres facteurs de risque non traditionnels associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire en post-transplantation, on retrouve la dose cumulée des corticoïdes (182), la reprise retardée de fonction (177, 184, 185), la survenue d'un rejet aigu (177, 179), la présence d'un syndrome inflammatoire chronique avec élévation de la CRP (176, 186, 187), la présence d'une anémie (188) ou d'une protéinurie (189, 190). A noter que la survie des patients transplantés dépend également de la qualité du greffon : une analyse récente des données américaines portant sur 145.470 patients démontre que les patients recevant un rein de donneur décédé vivaient moins longtemps que ceux qui bénéficiaient d'une greffe avec donneur vivant, même après ajustement sur d'éventuels facteurs confondants (191). Un effet cardiovasculaire bénéfique de la transplantation avec donneur vivant avait déjà été suggéré par l'étude de Israni (177), portant sur la morbidité cardiaque chez plus de 23.000 patients transplantés, suivis en moyenne pendant 4.5 années. L'étude de Molnar (191) révèle également que l'utilisation de reins prélevés chez des donneurs décédés caractérisés comme non-optimaux (ECD ou expanded-criteria donors selon la terminologie américaine) confère un risque accru de perte du greffon mais aussi de mortalité en post-greffe, notamment chez les receveurs les plus jeunes.

Pour finir, plusieurs études réalisées ces dernières années, à la lumière des découvertes récentes sur le rôle du métabolisme phosphocalcique dans le développement des complications cardiovasculaires du sujet insuffisant rénal ont fait apparaître d'autres marqueurs potentiels de risque CV élevé après TR. Ainsi, les taux plasmatiques de phosphore (192), d'ostéoprotégérine (193, 194), de fétuine-A (195), de FGF-23 (196) ou d'ADMA (197) sont corrélés au pronostic cardiovasculaire de ces patients, tout comme la présence de calcifications aortiques (138) ou coronaires (198).

2.3.2 Rigidité artérielle chez le sujet transplanté rénal

Les premières études de la rigidité artérielle chez le patient transplanté rénal (199, 200) ont clairement démontré que la rigidité aortique, mesurée par la VOP, peut s'améliorer dans les mois qui suivent la greffe. Ces petites séries, comprenant respectivement 20 et 36 patients transplantés étudiés avant et après la greffe, ont également suggéré une amélioration de l'index d'augmentation (Alx), sans retrouver de modification de l'EIM durant la première année post-greffe. Dans une étude transversale réalisée par Bahous et al (201), il apparaissait que la VOP des patients transplantés dépendait bien sûr de l'âge du patient et de ses chiffres tensionnels mais aussi de la survenue ou non d'un rejet aigu ainsi que de la présence ou non d'un tabagisme actif. Contrairement à cette première étude libanaise, l'étude de Kneifel (202), publiée en 2006 suggérait que la rigidité artérielle était, tout comme chez le patient insuffisant rénal, corrélée à la fonction rénale définie par le débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD. Cette étude transversale portant sur 48 patients étudiés en moyenne 17 mois après la greffe était néanmoins basée sur une technique de mesure de la rigidité artérielle qui reste discutable, tout comme la petite étude de Westhoff publiée en 2006 (203). Par contre, l'étude réalisée par le groupe de Verbeke (204) a inclus 200 patients transplantés, étudiés en moyenne 62 mois après la greffe, avec la méthode de référence pour le calcul de la VOP et de l'Alx. Cette première grande étude transversale a confirmé l'association rigidité-fonction rénale dans cette population, indépendamment des paramètres traditionnellement associés à la rigidité aortique, tels que l'âge ou la pression artérielle. Ainsi ils montrent que tant la VOP que l'Alx sont corrélés au DFG mais aussi au taux de CRP, suggérant un lien entre lésions artérielles et inflammation (fig 25).

Figure 25



3. RATIONNEL DU TRAVAIL

Notre travail s'est basé sur deux principaux axes de recherche :

1. **Etude du remodelage vasculaire au cours de la maladie rénale chronique (MRC) avant le stade de la dialyse chronique.** Ce travail, menée en collaboration avec le Dr Marie Briet, qui avait initié la description du remodelage inadapté dans son article princeps de 2006 (153), s'est basé sur le suivi de la cohorte RENART. Ce groupe de patients insuffisants rénaux, faisant partie de la cohorte multicentrique NEPHROTEST, a été suivi prospectivement pendant plusieurs années, avec des mesures régulières non seulement de leurs paramètres artériels mais aussi de leur fonction rénale par la méthode de référence (mesure du DFG par EDTA-Cr51). Ce suivi était également combiné à une analyse annuelle des complications métaboliques des la MRC et un recueil des évènements cardiovasculaires survenant pendant la durée de l'étude.

Hypothèses principales de travail :

- a. Le remodelage artériel est un processus progressif au cours de la maladie rénale chronique
- b. Le remodelage artériel des gros troncs artériels et/ou la rigidité artérielle influent sur l'évolution de la néphropathie et la vitesse de dégradation de la fonction rénale
- c. Les modifications artérielles survenant au cours de la maladie rénale chronique ont une valeur prédictive sur la survenue d'évènements cardiovasculaires et/ou la mortalité globale des patients.

Objectifs principaux :

- a. Décrire prospectivement l'évolution du remodelage artériel chez une population de patients insuffisants rénaux et décrire les déterminants de ces modifications
- b. Prouver que les modifications artérielles ont un réel intérêt pronostique dans la MRC, au-delà des scores traditionnels d'évaluation du risque cardiovasculaire et indépendamment des facteurs de risque classiquement admis dans la population générale.

2. **L'étude des modifications artérielles (rigidité et remodelage artériel) au décours de la transplantation rénale.** Cette partie du travail a été rendue possible en grande partie grâce à l'équipe de Néphrologie et de Transplantation Rénale de l'Hôpital Foch et plus particulièrement grâce au Dr Michel Delahousse. Notre étude initiale, basée sur la

mesure de la VOP carotido-fémorale a été la première étude longitudinale dont le but était de déterminer l'évolution de la rigidité artérielle en post-transplantation rénale. Suite à cette première étude et basés sur des résultats provocateurs, nous avons initié un deuxième projet, grâce à un financement PHRC, regroupant deux cohortes de patients, transplantés dans deux centres différents (Necker et Foch).

Hypothèses principales de travail :

- a. La rigidité artérielle et le remodelage artériel liés à la MRC peuvent s'améliorer après restauration d'une fonction rénale normale, grâce à la transplantation rénale.
- b. Indépendamment de la fonction rénale obtenue, les caractéristiques du greffon rénal peuvent influencer sur les paramètres artériels du receveur de la transplantation

Objectifs principaux :

- a. Décrire prospectivement l'évolution de la rigidité artérielle et du remodelage artériel chez une large population de patients transplantés
- b. Identifier les déterminants de l'amélioration des paramètres artériels après la greffe et explorer les pistes métaboliques possiblement à l'origine de ces modifications.

4. RESULTATS

Présentation des publications et manuscrits :

Article 1 : publié

- Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, Stengel B, Houillier P, Froissart M, Boutouyrie P; for The Nephrotest Study Group. Arterial Remodeling Associates with CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 967-974.

Article 2 : publié

- Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, Houillier P, Froissart M, Stengel B, Guardiola P, Laurent S, Boutouyrie P, Briet M on behalf of The NephroTest study group. Large Artery stiffening and remodelling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. Published online October 22, 2012

Article 3 : publié

- Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebre T, Pastural-Thaumat M, Tricot L, Kolko-Labadens A, Karras A, Haymann JP. Aortic Stiffness of Kidney Transplant Recipients Correlates with Donor Age. *J Am Soc Nephrol*. 2008 ; 19 : 798-805.

Article 4 : soumis

- Karras A, Boutouyrie P, Briet M, Bozec E, Haymann JP, Legendre C, Delahousse M. Reversal of maladaptive arterial remodeling after kidney transplantation : the advantage of living donation.

4.1 ETUDE LONGITUDINALE DU REMODELAGE ARTERIEL AU COURS DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE (ARTICLE 1).

L'étude RENART, initiée en 2004, avait permis avec l'article de Briet et al (153) publié en 2006, de montrer que des modifications artérielle significatives étaient retrouvées chez les patients insuffisants rénaux bien avant le stade de la dialyse chronique. Dans cette première analyse d'un sous-groupe de la cohorte NEPHROTEST, comportant à l'époque seulement 95 patients MRC, il avait été démontré que les patients insuffisants rénaux ont une rigidité aortique supérieure (+7%, $p < 0.05$) à celle observée dans une population de patients hypertendus, appariés sur l'âge et les chiffres tensionnels. De façon parallèle, cette publication signalait pour la première fois un remodelage carotidien très particulier et spécifique du sujet insuffisant rénal, comportant une dilatation de l'artère (diamètre interne de la carotide augmentée de +9% en comparaison avec les sujets témoins, $p < 0.05$) et un amincissement relatif de la paroi vasculaire, aboutissant à une augmentation du stress circonférentiel et à une diminution de sa distensibilité. En analyse multivariée, ce remodelage inadapté, que l'on peut qualifier d'hypotrophique, est corrélé à l'âge du patient et à la pression artérielle mais également à la fonction rénale, qu'elle soit estimée par la formule MDRD ou qu'elle soit mesurée par un DFG isotopique. La fonction rénale semble avoir une plus grande influence sur le remodelage que sur l'aggravation de la rigidité artérielle (le DFG explique 7% de la variance du stress circonférentiel mais seulement 2% de la variance de la VOP). Cette dilatation artérielle n'est pas expliquée par la surcharge hydrosodée (pas de lien retrouvé entre la mesure du volume extra-cellulaire, mesuré lors du DFG, et le diamètre artériel) mais une possible relation était suggérée entre le diamètre carotidien et la prise d'un inhibiteur calcique.

Les premières conclusions tirées de la publication de Briet (153) étaient les suivantes :

- La majoration de la rigidité aortique chez le patient insuffisant rénal, dès les stades 2 et 3 de la classification CKD, explique possiblement une partie de la sur-morbidité cardiovasculaire observée dans cette population, comparativement à la population générale ou à une population de sujets présentant les mêmes facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels. Cette rigidification des gros troncs artériels peut avoir des conséquences importantes sur le myocarde et favoriser l'hypertrophie myocardique, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme, voire l'ischémie myocardique. A noter que dans cette première étude, il n'était pas notée de majoration de la pression pulsée centrale dans le groupe MRC en comparaison avec le groupe témoin de patient hypertendus. Cette absence de différence était possiblement due à la large (87%) utilisation des bloqueurs du SRA (IEC ou ARA2)

parmi les patients MRC de la cohorte RENART. Ces classes médicamenteuses ont été associées à un meilleur contrôle de la PP centrale, comme cela a été prouvé dans l'étude CAFE (25).

- L'identification d'un remodelage inadapté quasi-spécifique de la maladie rénale chronique démontre que l'épaisseur intima-média ne peut être utilisée comme marqueur prédictif de la maladie cardiovasculaire chez le patient insuffisant rénal. L'absence d'augmentation de l'EIM au cours des stades initiaux de la MRC a été confirmée en 2008 par l'étude HOORN (205).
- La physiopathologie de ce remodelage artériel reste à ce jour mal expliquée. La majoration de ce processus au cours de la progression de la néphropathie pourrait faire penser qu'il s'agit d'une conséquence des anomalies métaboliques qui émaillent le cours de la MRC (86). Les analyses initiales réalisées par notre groupe semblent indiquer qu'il n'y a pas de lien avec l'anémie ou la surcharge hydrosodée qui apparaissent dans les stades avancés de la néphropathie. Néanmoins, le lien entre dilatation artérielle et masse minérale osseuse, rapporté dans une deuxième publication relative à la cohorte RENART (206), suggère un rôle potentiel du métabolisme phosphocalcique dans ce remodelage vasculaire.

L'article présenté ci-dessous et intitulé « **Arterial Remodeling Associates with CKD Progression** » constitue la suite logique de ces premières études transversales basées sur le projet RENART. Il s'agit des résultats de l'analyse prospective de cette cohorte, confirmant la progression de ce remodelage au cours de la MRC et soutenant l'hypothèse que la dysfonction rénale est responsable de ce processus vasculaire. Néanmoins, il montre également un possible lien inverse entre les modifications artérielles et la progression de l'insuffisance rénale chronique, basé sur l'hypothèse que l'augmentation de la rigidité artérielle retentit sur les lésions tissulaires intrarénales, via les conséquences hémodynamiques qu'elle engendre. Si ces deux mécanismes physiopathologiques co-existent, ils sont responsables d'un cercle vicieux expliquant les liens qui existent entre maladie rénale et pathologie cardiovasculaire.

Arterial Remodeling Associates with CKD Progression

Marie Briet,* Cédric Collin,* Alexandre Karras,[†] Stéphane Laurent,*[‡] Erwan Bozec,* Christian Jacquot,^{†‡} Bénédicte Stengel,^{§||} Pascal Houillier,^{†||**} Marc Froissart,^{‡§||} and Pierre Boutouyrie*[‡] for The Nephrotest Study Group

*Department of Pharmacology and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U970-PARCC, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; [†]Department of Nephrology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; [‡]Université Paris Descartes, Paris, France; [§]INSERM, CESP Center for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Epidemiology of Diabetes, Obesity and Chronic Kidney Disease Team, Villejuif, France; ^{||}Université Paris-Sud, UMRS 1018, Villejuif, France; ^{||}Department of Physiology Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; and ^{**}Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U872-CRC, Paris, France

ABSTRACT

In CKD, large arteries remodel and become increasingly stiff. The greater pulsatile pressure reaching the glomerulus as a result of increased aortic stiffness could induce renal damage, suggesting that the stiffening and remodeling of large arteries could affect the progression of CKD. We measured carotid-femoral pulse wave velocity, aortic pressure and carotid remodeling and stiffness parameters in 180 patients with CKD (mean measured GFR, 32 ml/min per 1.73 m²) and followed them prospectively for a mean of 3.1 years. During follow-up, carotid stiffness significantly increased ($+0.28 \pm 0.05$ m/s; $P < 0.0001$) but aortic stiffness did not. Carotid intima-media thickness decreased significantly during follow-up and the internal diameter of the carotid increased, producing increased circumferential wall stress ($+2.08 \pm 0.43$ kPa/yr; $P < 0.0001$). In a linear mixed model, circumferential wall stress significantly associated with faster GFR decline after adjustment for risk factors of cardiovascular disease and progression of CKD. In a multivariable Cox model, carotid circumferential wall stress and pulse pressure independently associated with higher risk for ESRD. None of the arterial stiffness parameters associated with progression of CKD. In conclusion, maladaptive remodeling of the carotid artery and increased pulse pressure independently associate with faster decline of renal function and progression to ESRD.

J Am Soc Nephrol 22: 967–974, 2011. doi: 10.1681/ASN.2010080863

Chronic kidney disease (CKD) is a significant public health concern.¹ CKD is associated with a dramatically increased risk of cardiovascular disease.^{2,3} Damage to large arteries in CKD patients has been described in the last years and is mainly characterized by an outward remodeling of the carotid artery without wall thickening, leading to an increased circumferential wall stress, and by an increased aortic and carotid stiffness.^{4–7} Large artery damage could be predictive for CKD progression through several mechanisms. It has been postulated that increased aortic stiffness could lead to increased pulsatile pressure reaching the glomerulus.⁸ In addition, pulsatile pressure could induce damage to the

glomerulus through altered myogenic tone.^{9,10} In hypertensive patients, with normal or slight alteration of GFR, indirect markers of arterial stiffness such as brachial pulse pressure are independently

Received August 20, 2010. Accepted January 9, 2011.

Published online ahead of print. Publication date available at www.jasn.org.

Correspondence: Dr. Marie Briet, Department of Pharmacology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France; Phone: 33 1 56093966; Fax: 33 1 56093999; E-mail: mariebriet1@free.fr

Copyright © 2011 by the American Society of Nephrology

associated with GFR decline.^{11,12} In moderate CKD, the relation between aortic stiffness and GFR decline is still debated.^{6,13} The association between arterial remodeling and arterial stiffness and CKD progression remains to be established.

We therefore studied 180 patients from the NephroTest prospective cohort with mild to moderate CKD to evaluate the association between arterial stiffness and arterial remodeling parameters and CKD progression using gold standard methods including the measurement of carotid-femoral pulse wave velocity, carotid geometric, and functional parameters with high-resolution echotracking system and renal function with ⁵¹Cr-EDTA clearance.

RESULTS

Clinical Characteristics of the Patients

The baseline characteristics of the 180 patients are detailed in Table 1. Mean age of participants at entry was 59.6 years and measured GFR (mGFR) was 32 ml/min per 1.73 m². Most of the patients had hypertension (91%), and 68% had dyslipidemia. During the 3.5 years of follow-up, from the 180 patients included in the study, 41 patients underwent dialysis, 10 patients died, and 3 patients were lost to follow-up (Figure 1). The baseline characteristics of arterial parameters were similar to those previously published⁴ and confirmed the outward remodeling of the carotid artery (increased diameter and circumferential wall stress) and the moderate increase in aortic and carotid stiffness (11.5 ± 3.1 and 7.4 ± 2.5 m/s, respectively; Table 2).

Longitudinal Follow-Up of Arterial Parameters in CKD Patients

During follow-up, progression of CKD was characterized by a decreased mGFR (adjusted slope, -1.6 ± 0.3 ml/min per 1.73 m² per year; $P < 0.0001$). Brachial and carotid BP remained stable over time except a moderate decrease in carotid diastolic BP over time (adjusted slope, -0.8 ± 0.3 mmHg/yr; $P = 0.01$; Table 3).

Aortic stiffness did not change significantly during follow-up. Carotid stiffness significantly increased during follow-up (adjusted slope, $+0.28 \pm 0.05$ m/s per year; $P < 0.0001$). Young's elastic modulus significantly increased over time (adjusted slope, 59.9 ± 9.9 kPa/yr; $P < 0.0001$; Table 3).

Carotid intima-media thickness decreased significantly during follow-up (adjusted slope, -22 ± 4 μ m/yr; $P < 0.0001$), associated with an increase in carotid internal diameter (adjusted slope, 83 ± 15 μ m/yr; $P < 0.0001$) and a lower increase in carotid external diameter (adjusted slope, 39 ± 14 μ m/yr; $P = 0.006$). In accordance with these findings, wall to lumen ratio and wall cross-sectional area decreased significantly over time (adjusted slope, -1.1 ± 0.2 /yr; $P < 0.0001$ and -0.39 ± 0.09 mm²/yr; $P < 0.0001$, respectively). Carotid circumferential wall stress increased

Table 1. Clinical, biological, and arterial characteristics of the 180 patients

Parameters	Mean	(SD)
Age (years)	59.6	(14.2)
Gender (F/M)	47/133	
Body mass index (kg/m ²)	25.7	(4.7)
Hypertension, <i>n</i> (%)	164 (91%)	
Tabacco, current <i>n</i> (%)	29 (16%)	
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	122 (68%)	
Diabetes, <i>n</i> (%)	25 (14%)	
Previous CV event, <i>n</i> (%)	51 (29%)	
ACEi, <i>n</i> (%)	103 (57%)	
ARB, <i>n</i> (%)	110 (61%)	
Dual blockade, <i>n</i> (%)	61 (34%)	
ACEi or ARB, <i>n</i> (%)	152 (74%)	
Calcium channel blockers, <i>n</i> (%)	96 (53%)	
β blockers, <i>n</i> (%)	70 (39%)	
Diuretics, <i>n</i> (%)	70 (39%)	
Nb anti-hypertensive drugs	2.5	(1.3)
Statins, <i>n</i> (%)	104 (58%)	
Erythropoietin, <i>n</i> (%)	17 (9%)	
Alfacalcidol, <i>n</i> (%)	44 (25%)	
Calcium supplementation, <i>n</i> (%)	31 (17%)	
Mean follow-up (years)	3.1	(0.3)
Slope mGFR, (ml/min per 1.73 m ² per year)	-1.7	(3.7)
Dialysis during follow-up, <i>n</i> (%)	41 (27%)	
Death, <i>n</i> (%)	10 (6%)	
Brachial BP		
systolic BP (mmHg)	134	(22)
mean BP (mmHg)	94	(13)
diastolic BP (mmHg)	74	(10)
Heart rate (bpm)	65	(11)
Biological parameters		
measured GFR (ml/min per 1.73 m ²)	32	(16)
creatinine (μ mol/L)	224	(113)
UACR (mg/mmol)	19.8	(70) ^a
HbA1C (%)	5.6	(1.08)
total cholesterol (mmol/L)	4.8	(1.13)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.15	(0.4)
LDL cholesterol (mmol/L)	2.9	(1.02)
triglycerides (mmol/L)	1.5	(0.84)

ACEi, angiotensinogen converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; CV, cardiovascular; UACR, urinary albumin creatinine ratio.

^aMedian (interquartile range).

significantly over time (adjusted slope, 2.08 ± 0.43 kPa/yr; $P < 0.0001$; Table 3).

Outcome and Prognostic Impact of Arterial Remodeling and Stiffening on CKD Progression

In mixed model regression analysis, increased circumferential wall stress was significantly associated with faster decrease in mGFR, independent of urinary albumin creatinine ratio, age, gender, carotid pulse pressure, previous cardiovascular events, body mass index, smoking status, dyslipidemia, and diabetes (Table 4). No independent association

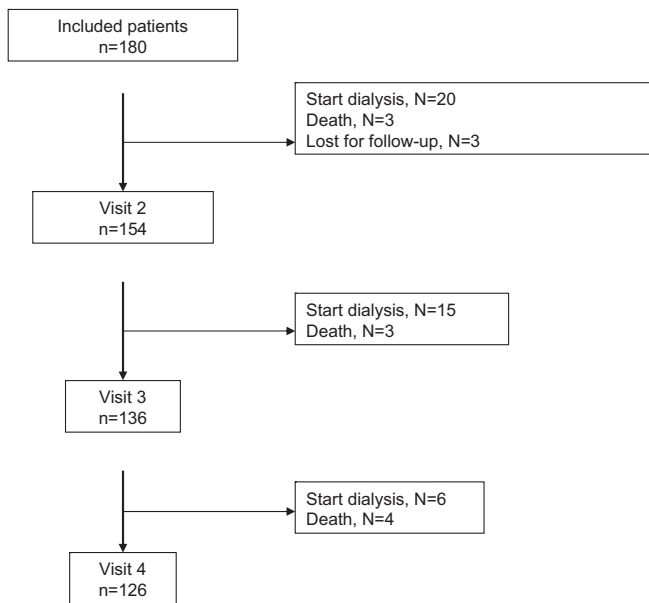


Figure 1. Study flowchart.

Table 2. Arterial parameters of the 180 patients at inclusion

Parameters	Mean	(SD)
Common carotid artery		
carotid systolic BP (mmHg)	125	(25)
carotid diastolic BP (mmHg)	74	(10)
carotid pulse pressure (mmHg)	52	(21)
augmentation index (%)	32	(13)
internal diameter ($\text{m} \times 10^{-3}$)	6.30	(1.0)
intima-media thickness ($\text{m} \times 10^{-6}$)	760	(156)
wall cross-sectional area ($\text{m}^2 \times 10^{-6}$)	17.1	(5.2)
wall to lumen ratio	24.5	(5.3)
circumferential wall stress (kPa)	48.0	(13.3)
carotid stiffness (m/s)	7.4	(2.5)
Young's elastic modulus (kPa)	540	(438)
Aorta		
carotid femoral pulse wave velocity (m/s)	11.5	(3.1)

was found between carotid stiffness, carotid-femoral pulse wave velocity, Young's elastic modulus, and CKD progression.

Outcome and Prognostic Impact of Arterial Remodeling and Stiffening on ESRD

During follow-up, 41 patients started dialysis; no patient was transplanted before starting dialysis.

In multivariate Cox analysis, carotid circumferential wall stress, carotid pulse pressure, and mGFR slope remained independent determinants of ESRD (hazard ratio: 1.40 [1.08 to 1.83], $P = 0.01$; 1.24 [1.03 to 1.49], $P = 0.02$; and 0.77 [0.68 to 0.86], $P < 10^{-6}$, respectively; Table 5). No independent association was found between carotid stiffness, carotid-femoral pulse wave velocity, Young's elastic modulus, and ESRD.

To show the association between circumferential wall stress

and renal survival, we separated the population in two groups according to the median of carotid circumferential wall stress (Figure 2). Crude hazard ratio of ESRD significantly increased with increasing circumferential wall stress (hazard ratio, 2.48, [1.63 to 3.78]).

DISCUSSION

This longitudinal study is the first designed to evaluate the association between arterial remodeling and stiffness parameters and the decline of renal function in patients with CKD stages 2 to 5. All outcome data were prespecified. We showed that common carotid artery phenotype in CKD stages 2 to 5 evolves over time with internal diameter enlargement and intima-media thickness reduction, resulting in an increase in circumferential wall stress. The major result of this study is that increased carotid circumferential wall stress is independently associated with CKD progression, independently of classical factors of CKD progression including urinary albumin to creatinine ratio. We confirmed the independent association between arterial remodeling and CKD progression with a hard clinical endpoint, *i.e.*, the necessity to start dialysis.

Interpretation of the Data

We showed that arterial remodeling evolves overtime with an enlargement and a thinning of the carotid artery, leading to an increased carotid circumferential wall stress. This kind of arterial remodeling evolution is unusual in this high cardiovascular risk population. The pathophysiology of increased carotid circumferential wall stress is not obvious. In response to increased BP, in particular, the pulsatile component, degenerative changes, and fractures of the extracellular matrix component occur in the arterial wall, leading to arterial enlargement.¹⁴ The response to dilation is a thickening of the arterial wall, generally considered as adaptive, aiming at normalizing circumferential wall stress. We have previously shown in hypertensive patients that local pulse pressure was associated with increased diameter and intima-media thickness; however, circumferential wall stress was not fully normalized.¹⁵ In this study, we showed that this response does not occur in CKD patients and instead we observed a thinning of the carotid artery wall, leading to an increase in circumferential wall stress that may be considered as an inappropriate response. We showed that this phenotype worsens during longitudinal follow-up. The rate of decrease in intima-media thickness is fast ($-22 \mu\text{m}/\text{yr}$), matching the fastest reported increase in intima-media thickness in patients with atherosclerosis, but in the opposite way.¹⁶ A significant proportion of the studied patients have diabetes where inappropriate remodeling of the carotid artery was already observed.¹⁷ In our study, increased circumferential wall stress is independent of the diabetic status of the patients, and diabetes is not independently associated with the decline of mGFR (data not shown). An inappropriate remodeling of the carotid artery of CKD patients

Table 3. Clinical and arterial parameters changes during follow-up of the 180 studied patients

Changes	Age- and Gender-Adjusted Slopes \pm SE (unit per year)	P
Parameters		
age (years)	—	—
body mass index (kg/m ²)	0.13 \pm 0.04	0.002
brachial systolic BP (mmHg)	−0.4 \pm 0.5	0.45
brachial diastolic BP (mmHg)	−0.7 \pm 0.3	0.02
brachial mean BP (mmHg)	−0.5 \pm 0.3	0.14
brachial pulse pressure (mmHg)	0.4 \pm 0.3	0.22
heart rate (beats/min)	0.5 \pm 0.3	0.06
Large arteries		
carotid-femoral pulse wave velocity (m/s)	−0.01 \pm 0.04	0.89
augmentation index (%)	−0.8 \pm 0.4	0.045
carotid systolic BP (mmHg)	−0.5 \pm 0.7	0.50
carotid diastolic BP (mmHg)	−0.8 \pm 0.3	0.01
carotid pulse pressure (mmHg)	0.47 \pm 0.52	0.37
carotid intima-media thickness (μ m)	−22 \pm 4	<0.0001
carotid wall cross-sectional area (mm ²)	−0.39 \pm 0.09	<0.0001
carotid external diastolic diameter (mm)	0.039 \pm 0.014	0.006
carotid internal diastolic diameter (mm)	0.083 \pm 0.015	<0.0001
carotid wall to lumen ratio (%)	−1.1 \pm 0.2	<0.0001
carotid stiffness (m/s)	0.28 \pm 0.05	<0.0001
carotid Young's elastic modulus (kPa)	59.9 \pm 9.9	<0.0001
carotid circumferential wall stress (kPa)	2.08 \pm 0.43	<0.0001
Kidney		
creatinine (μ mol/L)	13 \pm 3	<0.0001
measured GFR (ml/min per 1.73 m ²)	−1.6 \pm 0.3	<0.0001
urinary albumin/creatinine ratio (mg/mmol)	0.30 \pm 0.05	<0.0001

Table 4. Relation between circumferential wall stress and measured GFR change after adjustment on cardiovascular and chronic kidney disease progression risk factors

Parameters (unit/year)	Slope	SE	P ^a
Dependent variable			
measures GFR (ml/min per 1.73 m ²)	−1.34	0.25	<0.0001
Independent parameters			
age (years at baseline)	−0.15	0.09	0.07
gender (male/female)	−6.09	2.29	0.0084
previous CV events (yes/no)	−7.35	2.41	0.0026
circumferential wall stress (kPa)	−0.28	0.08	0.0013
log UACR	−8.14	1.18	<0.0001
carotid pulse pressure (mmHg)	−0.00	0.06	NS

UACR, urinary albumin creatinine ratio; NS, not significant.

^aLinear mixed-model regression over time, adjusted on body mass index, smoking status, diabetes, and dyslipidemia.

has also been shown by Hermans *et al.*⁵ in the Hoorn study. The authors described an independent association between circumferential wall stress and proteinuria but no association with estimated GFR.⁵ That study differs from the present one with respect to the design, particularly the cross-sectional approach and the stage of CKD of included patients, mostly stage 2 and early stage 3.⁵

The defect of arterial wall thickening could be caused by different mechanisms, involving either an excessive extracellu-

lar matrix turnover,^{18–20} a lack of vascular smooth muscle cell proliferation, or apoptosis.²¹ Renin-angiotensin system (RAS) blockers, often prescribed to CKD patients, could play a role in the defect of thickening because of their anti-proliferative properties.^{22,23} In our study, the higher the use of angiotensin II receptor blockers, the higher the risk for ESRD (data not shown). However, in this observational study, the most likely hypothesis is indication bias (*i.e.*, angiotensin II receptor blocker given to the patients more susceptible to aggravation), which is impossible to disentangle from the potential effect of RAS blockers on CKD progression. Further interventional studies are necessary to explore the effect of anti-hypertensive treatment on arterial remodeling in CKD patients.

Interestingly, aortic stiffness remains stable over time, whereas carotid stiffness increases moderately, but neither were associated with CKD progression. Aortic stiffness has a well-established predictive value for all-cause mortality in ESRD.²⁴ Ford *et al.*²⁵ recently showed that aortic stiffness has an independent predictive value for CKD progression. The discrepancy between this study and our data could be caused by the methodology used to measure GFR and consequently CKD progression. Ford *et al.*²⁵ used the Modification of Diet in Renal Disease formula to estimate GFR, whereas, in this study, GFR was precisely measured by ⁵¹Cr-EDTA urinary clearance. Association studies do not provide a clearer view. Indeed, aortic stiffness has been found to be correlated with reduced GFR in some cross-sectional studies,^{4,6,7,26} but not all.¹³ In the latter study, the authors failed to show that pulse wave velocity predicts incident CKD in longitudinal analysis, which is in accordance with our findings. Others indirect markers of arterial stiffness such as brachial pulse pressure have an independent predictive value for GFR decline in hypertensive

patients.¹² In this study, carotid-femoral pulse wave velocity remained stable during follow-up, which can be because of the intensive treatment associating RAS blockers, diuretics, and statins, thus explaining the lack of association between aortic stiffness and CKD progression.

Only central pulse pressure was associated with ESRD in this population. Central pulse pressure is only partially dependent on aortic stiffness because it also depends on wave reflection and left ventricular function. In contrast with

Table 5. Multivariate Cox regression analyses of the determinants of ESRD

Parameters	Hazard Ratio	Lower 95% Confidence Interval	Upper 95% Confidence Interval	P
Sex (male/female)	4.22	1.86	9.58	0.0006
Log UACR	2.31	1.23	4.33	0.008
Slope GFR (ml/min per 1.73 m ² per year)	0.77	0.68	0.86	<10 ⁻⁶
Circumferential wall stress (/10 kPa)	1.40	1.08	1.83	0.01
Carotid pulse pressure (/10 mmHg)	1.24	1.03	1.49	0.02

Adjusted for age, previous cardiovascular events, body mass index, smoking status, diabetes, dyslipidemia, and variables nonsignificantly associated. UACR, urinary albumin creatinine ratio.

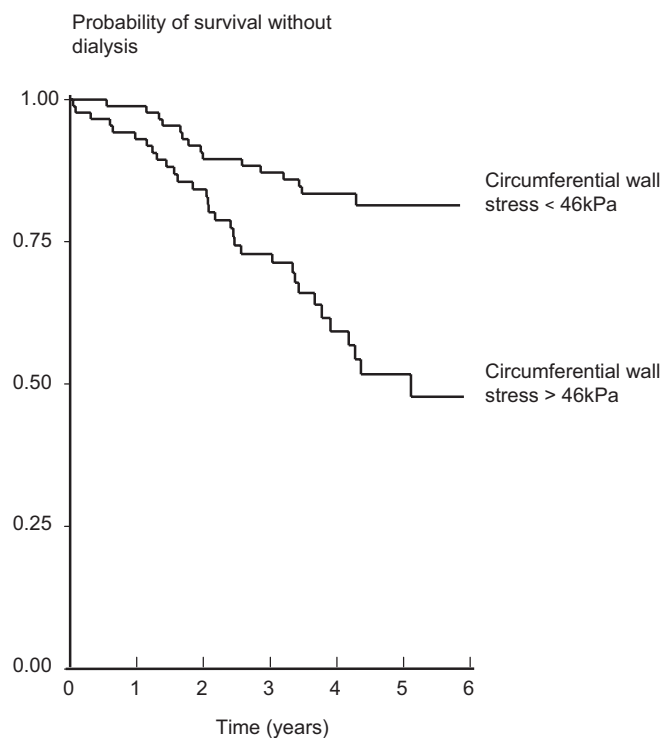


Figure 2. Higher values of circumferential wall stress associate with increased risk of ESRD. Comparisons between survival curves were significant (log rank test, $P = 0.0003$).

heart, skin, and brain, where microcirculation is protected by high resistance of precapillary arterioles, glomerular capillaries are positioned between afferent and efferent arterioles. Resistance in efferent arterioles is higher than in afferent arterioles to maintain hydrostatic pressure. Consequently, the pressure drop across the afferent arteriole is low, and pulsatile pressure reaching the glomerulus is relatively high. In a normal situation, two mechanisms are involved to counteract excessive pulse pressure and to maintain GFR: the myogenic tone in the afferent arteriole and the tubuloglomerular feedback regulating the vasoconstriction of the efferent arteriole.²⁷ Bidani *et al.*⁹ already showed that myogenic tone is altered by chronically increased in pulsatile pressure, thus leading to higher dissipation of pulsatile energy in the microcirculation and subsequent glomerular damage.²⁷

Mean GFR progression rate was rather low in this cohort (-1.6 ml/min per 1.73 m² per year), which is about 60% higher than the rate of 1 ml/min per 1.73 m² per year described in early studies for normal aging.²⁸ More recent studies conducted in potential kidney donors, however, tended to revise this rate downward: -0.49 ml/min per 1.73 m² per year in the study from the Mayo clinic,²⁹ and -0.37 and -0.75 ml/min per 1.73 m² per year up to the age of 45 and thereafter, respectively,

in the pooled Mayo and CCF clinics analysis.³⁰ Compared with these more recent data, the slope we observed would therefore be 2.2 to 3.5 steeper than expected with normal aging. Nevertheless, the high proportion of nephroangiosclerosis (40%) and tubulo-interstitial nephritis (23%) may also explain the slow progression of the studied population, together with the low rate (28%) of heavy albuminuria and the broad use of renin-angiotensin system blockade (74%) at baseline. The low proportion of diabetic nephropathy is likely to reflect a combination of low prevalence of the disease in the Paris area (18% of the prevalent ESRD population has diabetic nephropathy compared with 23% nationally³¹) and the later referral to nephrologists, commonly at stage 5, of patients with diabetes compared with other CKD patients, as well as recruitment bias from university hospitals. Although patient selection may have biased progression rate estimate toward a lower value, this should not alter the studied associations. It is worth noting that, in a recent meta-analysis of 13 CKD patient cohorts, ESRD incidence rate in the NephroTest cohort was very similar to that of other cohorts, including patients at similar mean baseline estimated GFR, such as the Ramipril Efficiency in Nephropathy Study, the Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes with Angiotensin II Antagonist Losartan study, or the African American Study of Kidney Disease and Hypertension.

Methodological Issues

This study has several strengths. First, this is the first longitudinal study designed to evaluate the association between arterial remodeling and stiffness parameters and CKD progression. Second, large arteries were studied with gold standard techniques, echotracking, applanation tonometry, and pulse wave velocity. The progression of CKD was precisely established with direct GFR measurement with ⁵¹Cr-EDTA urinary clearance. Third, patients were evaluated at each yearly visit for kidney function, arterial remodeling, and stiffness parameters. Last, follow-up was exhaustive. This design allowed us to precisely describe arterial remodeling evolution and CKD progression over time.

This study also has limitations. First, we included patients with CKD stage 3 or less and a significant part of the studied population did not complete all measurements be-

cause progression of CKD lead to left the study earlier and start dialysis. The second limitation concerns the methods. Given the large number of inter-related parameters tested, findings for circumferential wall stress may be sample dependent and should be replicated in other cohorts. However, at baseline, carotid circumferential wall stress did not correlate significantly with carotid or aortic stiffness. Its correlation with Young's elastic modulus was significant ($r = 0.31$, $P = 0.0002$), because intima-media thickness entered the calculation of both parameters.

Perspectives

One could hypothesize that maladaptive remodeling of large arteries could impact the transmission of pulse pressure with a stronger intensity further down the microcirculation. Excessive pulsatility could induce damage to the microcirculation such as capillary rarefaction and increased small arteries stiffness; these damages could be greater in patients with increased circumferential wall stress value. Thus, identifying the pathophysiology of maladaptive remodeling in CKD patients is of importance. Considering the hypotrophic properties of RAS blockade agents, a U-shape response curve could be hypothesized with a beneficial effect on survival and GFR progression rate at moderate dosage and deleterious effects on arterial remodeling and CKD progression at higher dose. This hypothesis needs to be tested in an interventional trial.

Conclusion

This longitudinal study showed for the first time a strong and independent relationship between arterial remodeling, CKD progression, and occurrence of ESRD. Whether the assessment of carotid remodeling may help for caring for CKD patients remains to be determined.

CONCISE METHODS

Design and Patients

From November 2004 to December 2006, 180 patients with CKD stages 3 to 5, not yet on dialysis, were included in this study on the basis of reduced estimated GFR (Modification of Diet in Renal Disease equation, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min per } 1.73 \text{ m}^2$). Briefly, the studied population is a subset of the NEPHROTEST prospective cohort, which includes all adult CKD patients who underwent a yearly extensive check-up in two departments of physiology and nephrology in the Paris area, as described previously.^{32,33} Enrolled patients were 18 years of age or older and had not been on dialysis or received a kidney transplant. Pregnant women were excluded. Diabetic nephropathy was identified in 11 patients, tubulointerstitial nephropathy in 43 patients, nephroangiosclerosis in 73 patients, polycystic kidney disease in 5 patients, primitive glomerulonephritis in 22 patients and undetermined nephropathy in 26 patients. The patients underwent a yearly annual work-up includ-

ing medical interview, clinical examination, blood samples, measurement of GFR directly through ^{51}Cr -EDTA urinary clearance, and evaluation of arterial parameters. The protocol was approved by the St Germain en Laye hospital ethics committee, and all patients gave written informed consent.

Arterial Parameters

All patients were studied in a quiet room with controlled temperature of $22 \pm 1^\circ\text{C}$ as described previously.^{15,34} BP was monitored every 3 minutes with an oscillometric method (Colins, BP 8800; Colin Corporation Ayashi, Komaki, Japan).

End-diastolic internal diameter, stroke change in diameter, and intima-media thickness were measured on the right common carotid artery with a high precision echotracking device (Wall Track System; Esaote, Maastricht, The Netherlands), as described previously and validated.^{15,34} Right radial artery and common carotid artery pressure waveforms were recorded noninvasively by aplanation tonometry (Sphygmocor; Atcor Medical, Sydney, Australia), as described previously and validated.³⁵⁻³⁷ Tonometry takes advantage of the transfer function from radial to aortic BP and absolute calibration using brachial cuff measurements of systolic BP and diastolic BP to calculate aortic pressure waveform. Tonometry was also performed at carotid level, and local carotid artery pulse pressure was used for further calculations.

Wall cross-sectional area was calculated as $\pi(\text{Re}^2 - \text{Ri}^2)$, where Re and Ri are values of diastolic external and internal radii, respectively. Wall to lumen ratio was calculated in diastole as $2h_d/D_d$, where h_d and D_d are the values of wall thickness and internal diameter during end diastole, respectively. Circumferential wall stress ($\sigma\theta$, kPa) was calculated according to Lamé's equation as $\sigma\theta = (\text{DBP} \cdot D_d)/2h_d$, where DBP is mean BP, and D_d and h_d are the diastolic values of internal diameter and wall thickness during the cardiac cycle, respectively.^{15,38} This was preferred to calculation at mean blood pressure because intima-media thickness and diameter are measured in diastole.

Carotid distensibility was determined from systolic-diastolic variations in arterial cross-sectional area (ΔA) and local pulse pressure (ΔP) as described previously,³⁴ assuming the lumen to be circular. Cross-sectional distensibility coefficient (DC) was calculated as $\text{DC} = \Delta A/\Delta P$. Carotid stiffness was calculated as $(\text{DC})^{-1/2}$. Incremental Young's elastic modulus was calculated as $[3(1 + A/\text{wall cross-sectional area})]/\text{DC}$, where A is the diastolic lumen area.^{34,38} Distensibility and stiffness express the elastic properties of the artery as a hollow structure, and elastic modulus expresses the elastic properties of the arterial wall material.

Aortic stiffness was measured through the carotid to femoral pulse wave velocity between the two sites by the foot-to-foot velocity method (Complior; ALAM Medical, Pantin, France), as described previously and validated.^{39,40} Briefly, pulse wave velocity was calculated from measurements of pulse transit time and the distance traveled by the pulse between two recording sites: pulse wave velocity = distance (m)/transit time (seconds). It expresses the elastic properties of the descending and abdominal aorta and the iliofemoral segments.

Biologic Parameters

We collected blood and urine samples to determine the levels of serum plasma creatinine with an isotope dilution mass spectrometry-standardized modified kinetic Jaffe colorimetric

method, hemoglobin, triglyceride, HDL and LDL cholesterol, urinary albumin, and creatinine at baseline. Serum plasma creatinine, urinary albumin, and creatinine were determined at each visit.

Outcome

We studied both GFR decline and ESRD incidence. GFR was determined by the renal clearance of ^{51}Cr -EDTA, as described previously.^{4,41} Briefly, 1.8 to 3.5 MBq of ^{51}Cr -EDTA (GE Healthcare, Velizy, France) was injected intravenously as a single bolus. After allowing 1 hour for distribution of the tracer in the extracellular fluid, average renal ^{51}Cr -EDTA clearance was determined on five to six consecutive 30-minute clearance periods. Progression of CKD was estimated by the slope of GFR decline calculated using simple regression for each patient using the two, three, or four visits depending on patient outcome, except when mixed models were used for analysis. For patients starting dialysis, GFR was estimated as 5 ml/min per 1.73 m² at the first dialysis date.

ESRD was defined by the necessity to start dialysis or kidney transplantation. Censoring dates were either the date of the first dialysis or end of follow-up.

Statistical Analysis

The arterial parameters of interest, carotid-femoral pulse wave velocity, carotid stiffness, Young's elastic modulus, and circumferential wall stress were entered in mixed model regression analyses with random-effects statement on the slope and intercept of each subject. These four arterial parameters were also entered in a Cox model for multivariate analysis of the determinants of ESRD. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier product-limit method and compared by the Mantel (log-rank) test. The assumption of normality of continuous covariates was verified before analysis, and data were log-transformed when necessary.

To study the evolution of clinical and arterial parameters during longitudinal follow-up, changes overtime of each parameter were estimated by a linear mixed model regression with random-effects statement on the slope and intercept of each subject. Changes over time were systematically adjusted for age at baseline and gender.

Data are expressed as mean \pm SD. Statistical analysis were performed with SAS Analytics Statistics 9.1 software (SAS Institute, Cary, NC) and NCSS 2007 software (Gerry Hintze, Kaysville, UT).

ACKNOWLEDGMENTS

The Ren-Art study was funded by the French Ministry of Health, Delegation à la Recherche Clinique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Programme Hospitalier de Recherche Clinique, Grant AOM 03023P030439 (PB). The NephroTest cohort study received funding from French Ministry of Research 01 P 0512; French Ministry of Health AOM 09114 (M.F.); INSERM AO 8022LS (B.S.); INSERM GIS-IRESP AO 8113LS TGIR (B.S.), Agence de Biomedecine R08156LL/RP018156LLA (B.S.), Roche 2009-152-447G (M.F.), and Association pour l'Utilisation du Rein Artificiel (C.J. and M.F.), AURA, Paris. This work was presented as an abstract at the European

Society Hypertension meeting, June 2010, Oslo, Norway. The NephroTest Study group included the following—Tenon Hospital: Jean-Philippe Haymann (site coord.), Jean-Jacques Boffa, Emmanuel Letavernier, Pierre Ronco; Bichat Hospital: Martin Flamant (site coord.), François Vrtovsni; Georges Pompidou Hospital: Marc Froissart (PI, site coord.), Cedric Gauci, Pascal Houillier, Christian Jacquot, Alexandre Karras, Renaud de La Faille, Gerard Maruani, Marion Vallet; INSERM U1018, CESP: Bénédicte Stengel (scientific coord.), Marie Metzger; Clinique du Landy: Pablo Urena-Torres.

DISCLOSURES

M.F. has received honoraria and/or research funds from Affymax, Genzyme, and Hoffmann-La-Roche.

REFERENCES

1. Castro AF, Coresh J: CKD surveillance using laboratory data from the population-based National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis* 53: S46–S55, 2009
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296–1305, 2004
3. Astor BC, Hallan SI, Miller ER III, Yeung E, Coresh J: Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 167: 1226–1234, 2008
4. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P: Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 69: 350–357, 2006
5. Hermans MM, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD: Albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with maladaptive arterial remodeling: The Hoorn Study. *J Hypertens* 26: 791–797, 2008
6. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, Presne C, Makdassi R, Andrejak M, Tribouilloy C, Galan P, Safar ME, Choukroun G, Massy Z: Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens* 28: 163–169, 2010
7. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, Lash JP, Chen J, Steigerwalt SP, Flack J, Go AS, Rafey M, Rahman M, Sheridan A, Gadegbeku CA, Robinson NA, Joffe M: Aortic PWV in Chronic Kidney Disease: A CRIC ancillary study. *Am J Hypertens* 23: 282–289, 2009
8. O'Rourke MF, Safar ME: Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: Cause and logic of therapy. *Hypertension* 46: 200–204, 2005
9. Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, Wang X, Loutzenhiser R: Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. *Hypertension* 54: 393–398, 2009
10. Loutzenhiser R, Bidani A, Chilton L: Renal myogenic response: Kinetic attributes and physiological role. *Circ Res* 90: 1316–1324, 2002
11. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, Litalien J, Lemetayer P: Long-term decline in renal function is linked to initial pulse pressure in the essential hypertensive. *J Hypertens* 27: 1303–1308, 2009
12. Fesler P, Safar ME, du CG, Ribstein J, Mimran A: Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens* 25: 1915–1920, 2007
13. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasan RS, Vita JA, Stantchev PI, Meigs JB, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Fox CS: Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 20: 2044–2053, 2009

14. Dingemans KP, Teeling P, van der Wal AC, Becker AE: Ultrastructural pathology of aortic dissections in patients with Marfan syndrome: Comparison with dissections in patients without Marfan syndrome. *Cardiovasc Pathol* 15: 203–212, 2006
15. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S: Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 100: 1387–1393, 1999
16. Mack WJ, Selzer RH, Hodis HN, Erickson JK, Liu CR, Liu CH, Crawford DW, Blankenhorn DH: One-year reduction and longitudinal analysis of carotid intima-media thickness associated with colestipol/niacin therapy. *Stroke* 24: 1779–1783, 1993
17. Henry RM, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Kamp O, Bouter LM, Stehouwer CD: Carotid arterial remodeling: A maladaptive phenomenon in type 2 diabetes but not in impaired glucose metabolism: The Hoorn study. *Stroke* 35: 671–676, 2004
18. Chung AW, Yang HH, Kim JM, Sigrist MK, Chum E, Gourlay WA, Levin A: Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 120: 792–801, 2009
19. Chang HR, Yang SF, Li ML, Lin CC, Hsieh YS, Lian JD: Relationships between circulating matrix metalloproteinase-2 and -9 and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 366: 243–248, 2006
20. Horstrup JH, Gehrmann M, Schneider B, Ploger A, Froese P, Schirop T, Kampf D, Frei U, Neumann R, Eckardt KU: Elevation of serum and urine levels of TIMP-1 and tenascin in patients with renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1005–1013, 2002
21. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald AE, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM: Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 118: 1748–1757, 2008
22. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley W, Teo K: Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 103: 919–925, 2001
23. Uehara Y, Numabe A, Kawabata Y, Takada S, Hirawa N, Nagata T, Ikeda T, Yagi S, Omata M: Inhibition of protein synthesis and antiproliferative effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolaprilat in rat vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 11: 1073–1081, 1993
24. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434–2439, 1999
25. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, Rajkumar C, Holt SG: Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension* 55: 1110–1115, 2010
26. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ: Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 45: 494–501, 2005
27. Mitchell GF: Increased aortic stiffness: An unfavorable cardiorenal connection. *Hypertension* 43: 151–153, 2004
28. Wesson LG: *Physiology of the Human Kidney*, New York, Grune & Stratton, 1969
29. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, Bergstralh EJ, Stegall MD, Cosio FG, Larson TS: Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 43: 112–119, 2004
30. Poggio ED, Rule AD, Tanchanco R, Arrigain S, Butler RS, Srinivas T, Stephany BR, Meyer KH, Nurko S, Fatica RA, Shoskes DA, Krishnamurthi V, Goldfarb DA, Gill I, Schreiber MJ Jr: Demographic and clinical characteristics associated with glomerular filtration rates in living kidney donors. *Kidney Int* 75: 1079–1087, 2009
31. Rapport Rein 2008: - Synthèse. *Néphrologie & Thérapeutique* 6: S27–S28, 2010
32. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, M'rad MB, Jacquot C, Houillier P, Stengel B, Fouqueray B: Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 20: 164–171, 2009
33. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, de la FR, Maruani G, Haymann JP, Jacquot C, Boffa JJ, Flamant M, Rossert J, Urena P, Stengel B, Souberbielle JC, Froissart M, Houillier P: Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 19: 1592–1598, 2008
34. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S: Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension* 35: 1049–1054, 2000
35. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP: An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 14: 160–167, 1993
36. Chen CH, Nevo E, Fetis B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA: Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 95: 1827–1836, 1997
37. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME: Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 38: 434–438, 2001
38. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S, Laloux B, Thuillez C, Struijker-Boudier H, Laurent S: Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 48: 80–86, 2006
39. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 26: 485–490, 1995
40. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 31: 2338–2350, 2010
41. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P: Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 16: 763–773, 2005

Discussion de l'article 1 :

L'étude de la rigidité artérielle au cours de l'insuffisance rénale non terminale a été initiée par la publication de Mourad, en 2001 (150). Cette étude était la première à démontrer clairement que la clairance de la créatinine, estimée par la formule de Cockcroft, était corrélée non seulement à la rigidité aortique mais aussi à la compliance carotidienne, notamment chez le sujet jeune et hypertendu. Cette étude portait néanmoins sur une population de sujets n'ayant qu'une dysfonction rénale modeste, avec à l'inclusion une créatinine <130 $\mu\text{mol/l}$. Malgré tout, dans leur modèle multivarié, la contribution de la fonction rénale à la variance totale de la compliance carotidienne était de 20%, suggérant un lien important entre ces deux paramètres.

Wang et al (151) ont été les premiers à étudier la rigidité aortique au sein d'une population de patients présentant une maladie rénale avérée, avant le stade de la dialyse chronique. Cette étude transversale de 121 patients, inclus à différents stades de la maladie rénale chronique montrait une augmentation de la VOP carotido-fémorale d'autant plus importante que la néphropathie était à un stade avancé. Après analyse multivariée, le DFG estimé (par la formule de Cockcroft) et la pression artérielle systolique demeuraient significativement associés à la VOP, même après ajustement sur l'âge ou sur les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels.

Konings et al (152) ont également suggéré une majoration progressive de la rigidité artérielle au cours de l'évolution de la néphropathie, en rapportant que la distensibilité carotidienne des sujets insuffisants rénaux au stade de la pré-dialyse se situait entre les valeurs normales et les valeurs très altérées des sujets en hémodialyse chronique, retrouvant même une corrélation entre la distensibilité carotidienne et le DFG estimé par la formule de Cockcroft. La limitation majeure de toutes ces études était d'une part le caractère transversal, mais surtout l'évaluation de la fonction rénale par un DFG estimé. En effet, le calcul du eDFG implique l'utilisation de covariables puissamment associées aux paramètres de rigidité, tels que l'âge et le sexe, induisant ainsi des phénomènes tautologiques incontrôlables dans les études de corrélation.

C'est dans ce contexte qu'a donc été initiée en 2004, l'étude RENART, dont nous présentons ici les résultats. Cette étude ancillaire fait partie du projet NEPHROTEST, une des plus grande cohortes européennes de patients insuffisants rénaux (86). Plus de 400 patients ont été inclus dans cette étude ancillaire, qui est prospective et multicentrique. Les patients ont été suivis en moyenne pendant 4.6 ans et explorés annuellement, avec une mesure du DFG par méthode isotopique, une analyse métabolique complète de la maladie

rénale chronique et une étude artérielle approfondie, comprenant une mesure de VOP carotido-fémorale pour la totalité des patients (sur les sites de Tenon et HEGP) et une analyse par tonométrie d'aplanation et échotracking pour les 180 patients qui ont été suivis à l'HEGP. La première étude publiée par Briet et al. (153), était une analyse transversale portant sur les 95 premiers patients inclus dans l'étude. L'article **Arterial Remodeling Associates with CKD Progression** présente ici la première analyse longitudinale de l'étude.

Les conclusions de la publication actuelle sont les suivantes :

- De façon inattendue, nous n'avons pas mesuré de dégradation de la rigidité aortique durant la durée de l'étude, même si les données de l'échotracking ont confirmé l'augmentation progressive de la rigidité carotidienne.

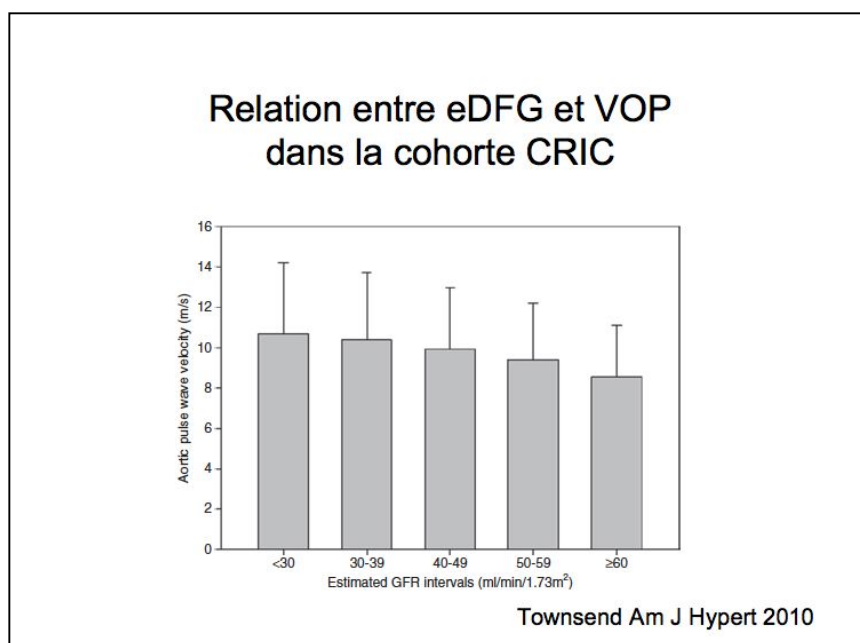
Ces résultats s'opposent à ce qui avait été décrit dans les études pilotes sus-citées (150, 151), rapportant un lien entre rigidité artérielle et fonction rénale. Depuis l'initiation de l'étude RENART, deux autres études ont retrouvé une relation inverse entre VOP et DFG estimé (154, 205, 207) :

L'étude néerlandaise HOORN a ainsi montré que la vitesse du pouls carotido-fémoral était corrélée non seulement à la fonction rénale (estimé par la formule MDRD) mais aussi au degré d'albuminurie (205, 207). Dans cette large étude néerlandaise, 806 sujets ont été explorés sur le plan artériel, de façon à étudier les conséquences cardiovasculaires d'une éventuelle anomalie de la glucorégulation (326 patients avaient un diabète sucré et 181 une intolérance aux glucides). Environ deux tiers des patients étaient hypertendus. Il faut noter qu'il ne s'agissait pas réellement d'une population purement « néphrologique » puisque un tiers des sujets seulement avaient, à l'inclusion, un eDFG (MDRD) inférieur à 56 ml/min/1.73 m² (principalement responsable d'une MRC de stade CKD 3), et uniquement 15 % des sujets avaient une microalbuminurie. Il est d'ailleurs intéressant de souligner que, même pour les sujets ayant une fonction rénale assez proche de la normale, le eDFG et la micro-albuminurie (à des niveaux entre 0.1 et 3 mg/mmol de créatininurie !) prédisent les modifications artérielles aboutissant à l'augmentation de la rigidité aortique et carotidienne. Ce lien entre modifications artérielles et maladie rénale débutante a été en partie confirmé au sein de la cohorte de Framingham (208). Cette large étude de cohorte confirme que l'albuminurie est associée à la rigidité artérielle, même si elle ne retrouve pas de relation entre la présence d'une MRC (définie par un DFG estimé <60 ml/min/1.73 m² et

détectée chez 181/2682 sujets) et la rigidité aortique. Il s'agissait là aussi de patients sans dysfonction rénale significative puisque le DFG estimé moyen des patients MRC était de 51 ml/min/1.73m². Par contre, les données faisant le lien entre micro-albuminurie et rigidité rejoignent les observations déjà publiées dans d'autres populations, comme le patient diabétique (209) ou le patient hypertendu.

Lorsqu'on s'intéresse aux patients présentant une maladie rénale plus avancée, les données provenant de la cohorte CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) confirment elles aussi le lien entre DFG estimé (MDRD) et VOP carotido-fémorale (154). Près de 80 % des patients (n=2564) composant cette grande cohorte américaine multicentrique, ont bénéficié d'une mesure de la VOP durant leur suivi. La relation inverse entre MDRD et VOP est ici confirmée, même après ajustement sur l'âge, la pression artérielle, l'ethnie, le diabète (fig 26).

Figure 26



Il est ainsi démontré que toute diminution de eDFG de 10 ml/min/1.73m² s'accompagne d'une augmentation de la VOP carotido-fémorale de 0.4 m/s. La protéinurie semble associée à la VOP en analyse univariée, mais ce facteur disparaît en analyse multivariée.

En ce qui concerne les modifications de la rigidité carotidienne au cours de la MRC, les données sont plus rares mais elles sont concordantes. Les études de Mourad et Konings (150, 152) avaient déjà suggéré un lien entre le DFG estimé et la compliance carotidienne, ce qui a été également démontré dans l'étude HOORN (207) mais aussi dans notre étude.

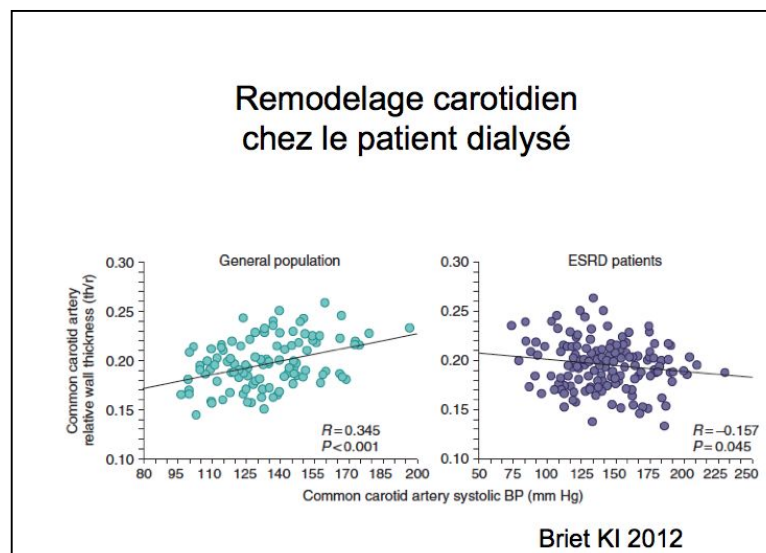
- La progression de la MRC s'accompagne d'une majoration progressive du remodelage carotidien, comprenant une dilatation de l'artère carotide et un amincissement de sa paroi vasculaire, aboutissant à une augmentation du stress circonférentiel.

La dilatation carotidienne est un phénomène bien connu chez le patient hypertendu, mais il s'accompagne habituellement d'un épaississement de la paroi artérielle, visant à garder un stress circonférentiel stable (210). Or, le remodelage excentrique observé au cours de l'insuffisance rénale ne s'accompagne pas d'une majoration de l'EIM, ce qui conduit à l'augmentation du stress circonférentiel, lui-même associé à la constitution, la déstabilisation puis la rupture de la plaque d'athérome (211, 212).

Ce remodelage vasculaire inadapté n'a jamais été rapporté dans la littérature en dehors du cadre de la MRC. Dans l'étude HOORN (205), la dilatation carotidienne et l'augmentation du stress circonférentiel sont également constatées. Le taux de micro-albuminurie est corrélé au diamètre interne de cette artère, même après ajustement sur la pression artérielle ou à la glycémie. Cette étude ne retrouve pas de lien entre le diamètre carotidien et la fonction rénale, estimée par MDRD, mais peu de patients présentaient une réelle insuffisance rénale. Il est intéressant de noter que dans l'étude HOORN, tout comme dans l'étude de Konings et al (152, 153) on ne constate pas d'augmentation de l'épaisseur intima-média au fur et à mesure que la maladie rénale progresse.

L'équipe de London, a également observé ce remodelage inadapté chez le patient dialysé : le rapport EIM/diamètre carotidien qui tend normalement à augmenter avec la majoration des chiffres tensionnels chez le sujet hypertendu, va paradoxalement diminuer chez le patient dialysé (fig 27)(213).

Figure 27



- La vitesse de dégradation de la fonction rénale est associée à la valeur initiale du stress circonférentiel, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaires classiques ou de la valeur de l'albuminurie. En prenant en compte un critère clinique « dur » tel que l'initiation de la dialyse chronique, la valeur initiale du stress circonférentiel reste fortement prédictive du pronostic rénal.

Jusqu'à ces dernières années, nous ne disposions pas de données solides pour déterminer si la rigidité artérielle influait sur la détérioration de la fonction rénale ou si, dans l'autre sens, la dysfonction rénale influençait directement ou indirectement le remodelage artériel. La pression pulsée étant en grande partie déterminée par la rigidité artérielle, on pouvait émettre l'hypothèse qu'il existait un lien entre ces deux paramètres, en se basant sur des études rapportant un déclin plus rapide de la fonction rénale lorsqu'on a une pression pulsée plus élevée (214-216).

Étonnement, les premières indications sur l'interaction rigidité - fonction rénale ont été obtenues dans des études qui ne portaient pas sur des populations de patients avec une insuffisance rénale avérée. Dans une étude publiée en 2002 (217) et analysant une population de patients hypertendus, il apparaissait que la dysfonction rénale était un paramètre influant sur la vitesse de modification de la rigidité artérielle. Inversement, la première tentative de prédiction de l'apparition d'une microalbuminurie ou d'une insuffisance rénale chronique par la VOP a été menée dans une cohorte de sujets n'ayant pas de MRC lors de leur inclusion : dans l'étude de Framingham (208), la présence d'une rigidité artérielle accrue ne prédit pas l'apparition d'une dysfonction rénale (DFG estimé à <60 ml/min) ni d'une microalbuminurie, après un suivi moyen de 7 à 10 ans. Par contre, l'étude japonaise de Bouchi et al (218), ayant suivi prospectivement 461 patients diabétiques sur une durée moyenne de 5.9 ans, suggère que dans cette population, la VOP initiale est prédictive de la détérioration du DFG estimé mais aussi de la majoration de la protéinurie au cours du suivi.

Les choses sont probablement différentes lorsqu'on étudie des patients ayant déjà une dysfonction rénale initiale. Dans l'étude de Ford et al (219), 120 patients au stade 3 ou 4 de la MRC ont été inclus et suivis en moyenne pendant 551 jours, après une mesure initiale de la VOP. Dans cette étude, la VOP est prédictive du déclin de la fonction rénale, en utilisant soit le critère 1/créatininémie soit un critère clinique combiné (incluant mise en dialyse ou diminution du MDRD de plus de 25%). Une étude taiwanaise récente (220) de 145 patients, ayant un MDRD moyen à 30 ml/min/1.73m² à l'inclusion, confirme ces données. Elle montre ainsi que la vitesse de dégradation de la fonction rénale (estimée par MDRD) ne dépend, en

analyse multivariée, que de la présence d'une hypertension, du DFG initial et de la rigidité artérielle initiale. Cette publication doit néanmoins être interprétée avec précaution étant donné l'évaluation de la rigidité artérielle par une mesure de la VOP fémoro-tibiale (technique non uniformément acceptée pour l'instant) et un suivi moyen relativement faible (15 mois).

Plusieurs études ont retrouvé une association indépendante entre rigidité artérielle et protéinurie. Or, le degré de protéinurie est un des principaux paramètres associés à une progression de la maladie rénale chronique (221) et à la mortalité cardiovasculaire (222, 223), ce qui laisse supposer que l'effet délétère de la rigidité artérielle sur la fonction rénale est peut-être médiée par la majoration de la perméabilité glomérulaire. Conceptuellement, on imagine que les modifications hémodynamiques induites par l'augmentation de la rigidité artérielle, et notamment l'hyperpulsatilité dans la microcirculation périphérique, pourraient avoir des conséquences sur le fonctionnement glomérulaire (224).

Dans une étude basée sur la cohorte CRIC (225), 2144 patients ont pu être analysés, avec une mesure initiale de VOP et de pression pulsée centrale, un suivi minimal d'un an et une mesure répétée de leur protéinurie. La protéinurie était ici corrélée, comme attendu, à la pression artérielle périphérique, à la présence d'un diabète ou d'une tabagisme actif, à l'appartenance à l'ethnie afro-américaine, à l'obésité ou à la CRP. En analyse multivariée, la VOP initiale était également fortement associée à la protéinurie, mais uniquement chez le patient diabétique. Dans le modèle prédictif proposé par cette équipe, la rigidité aortique permet d'expliquer 14% de la variance de la protéinurie chez le patient diabétique insuffisant rénal.

Dans notre étude, la valeur de la rigidité aortique, estimée par la VOP, n'était pas corrélée à la pente de dégradation de la fonction rénale, ni à la survenue d'une insuffisance rénale terminale. Par contre, la valeur de la pression pulsée centrale (témoignant certes de la rigidité aortique mais aussi des ondes de réflexion et de la fonction ventriculaire gauche) est associée à la survenue d'une insuffisance rénale terminale. De la même façon, la publication de Chue et al (226) ne retrouve pas de lien entre VOP et déclin de la fonction rénale. Cette étude prospective britannique portant sur 225 patients insuffisants rénaux, suivis en moyenne environ 3 ans, montre que la progression de la dysfonction rénale est associée à la phosphorémie ou à la pression artérielle systolique, mais pas à la rigidité artérielle initiale. Il est difficile de dire si la discordance entre ces diverses études est liée à un manque de puissance de certaines études ou si elle est secondaire au fait que les techniques d'exploration, les caractéristiques des cohortes étudiées et les critères de rigidité artérielle pris en compte sont relativement hétérogènes. Par exemple, il est intéressant de souligner que dans notre cohorte, les patients sont relativement peu protéinuriques (ratio moyen d'albuminurie/créatininurie à 20 mg/mmol). Cette particularité, vraisemblablement en rapport

avec la prescription d'un bloqueur du SRA dans plus de 80% des cas et la faible prévalence de la néphropathie diabétique dans cette cohorte, pourrait expliquer le chaînon manquant entre VOP et progression de la MRC dans notre étude.

Le lien le plus fort qui ressort de notre étude est celui reliant stress circonférentiel et vitesse de dégradation de la fonction rénale. Il n'y a, dans la littérature, aucune étude comparable, basée sur ce critère vasculaire. Des études confirmatoires seront nécessaires pour valider notre travail.

4.2 VALEUR PREDICTIVE DES MODIFICATIONS ARTERIELLES CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RENAL NON DIALYSE (ARTICLE 2)

Après avoir suggéré que le remodelage vasculaire avait un rôle pronostique sur la vitesse de dégradation de la fonction rénale au cours de la MRC, il nous fallait démontrer que les marqueurs artériels étaient également corrélés à la survenue d'évènements cardiovasculaires ainsi qu'à la mortalité globale des patients.

La rigidité aortique a clairement prouvé son intérêt prédictif, tant dans la population générale que des populations à haut risque cardiovasculaire comme le sujet diabétique, hypertendu ou dialysé (15). La rigidité carotidienne a également pu être corrélée au pronostic du sujet dialysé, grâce aux travaux du groupe de Gérard London (18). Les données portant néanmoins sur des cohortes de patients insuffisants rénaux non dialysés sont rares et parcellaires (161, 220). En ce qui concerne le remodelage artériel, notamment la dilatation carotidienne et l'augmentation de la contrainte circonférentielle, il n'y a, à ce jour aucune donnée dans la littérature évaluant les conséquences sur la morbi-mortalité cardiovasculaire. Le manuscrit présenté ci-dessous, intitulé **“Large Artery stiffening and remodelling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease”** permet pour la première fois de montrer clairement que les modifications artérielles prédisent le devenir cardiovasculaire de ces patients, de façon plus précise que les scores d'évaluation du risque cardiovasculaire, tels le score de Framingham.

Large Artery Stiffening and Remodeling Are Independently Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease

Alexandre Karras, Jean-Philippe Haymann, Erwan Bozec, Marie Metzger, Christian Jacquot, Gerard Maruani, Pascal Houillier, Marc Froissart, Bénédicte Stengel, Philippe Guardiola, Stéphane Laurent, Pierre Boutouyrie, Marie Briet and on behalf of the Nephro Test Study Group

Hypertension. published online October 22, 2012;

Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2012 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/early/2012/10/22/HYPERTENSIONAHA.112.197210>

Data Supplement (unedited) at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2012/10/22/HYPERTENSIONAHA.112.197210.DC1.html>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Hypertension* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:

<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Hypertension* is online at:

<http://hyper.ahajournals.org/subscriptions/>

Large Artery Stiffening and Remodeling Are Independently Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease

Alexandre Karras, Jean-Philippe Haymann, Erwan Bozec, Marie Metzger, Christian Jacquot, Gerard Maruani, Pascal Houillier, Marc Froissart, Bénédicte Stengel, Philippe Guardiola, Stéphane Laurent, Pierre Boutouyrie, Marie Briet, on behalf of the Nephro Test Study Group

Abstract—Chronic kidney disease, even at moderate stages, is characterized by a high incidence of cardiovascular events. Subclinical damage to large arteries, such as increased arterial stiffness and outward remodeling, is a classical hallmark of patients with chronic kidney disease. Whether large artery stiffness and remodeling influence the occurrence of cardiovascular events and the mortality of patients with chronic kidney disease (stages 2–5) is still debated. This prospective study included 439 patients with chronic kidney disease (mean age, 59.8±14.5 years) with a mean measured glomerular filtration rate of 37 mL/min per 1.73 m². Baseline aortic stiffness was estimated through carotid-femoral pulse wave velocity measurements; carotid stiffness, diameter, and intima-media thickness were measured with a high-resolution echotracking system. For the overall group of patients, the 5-year estimated survival and cumulative incidence of cardiovascular events were 87% and 16%, respectively. In regression analyses adjusted on classical cardiovascular and renal risk factors, aortic stiffness remained significantly associated with all-cause mortality (for 1 SD, Cox model-derived relative risk [95% CI], 1.48 [1.09–2.02]) and with fatal and nonfatal cardiovascular events (for 1 SD, Fine and Gray competing risks model-derived relative risk [95% CI], 1.35 [1.05–1.75]). Net reclassification improvement index was significant (29.0% [2.3–42.0%]). Carotid internal diameter was also independently associated with all-cause mortality. This study shows that increased aortic stiffness and carotid internal diameter are independent predictors of mortality in patients with stages 2 to 5 chronic kidney disease and that aortic stiffness improves the prediction of the risk. (*Hypertension*. 2012;60:00-00.) ● **Online Data Supplement**

Key Words: renal insufficiency ■ remodeling ■ carotid artery common ■ aortic stiffness ■ mortality

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health concern because of its high prevalence (≥10% in North America and Europe) and the high incidence of cardiovascular (CV) events associated with this disease.^{1,2} For instance, 45% of patients with stage 4 CKD (glomerular filtration rate [GFR] between 30 and 15 mL/min per 1.73 m²) die before progressing to stage 5 and starting dialysis.³ Equations traditionally used to estimate CV risk, such as the Framingham equation, perform poorly in patients with CKD.^{4,5} These findings reinforce the need for new tools to estimate the risk of CV events and to optimize the therapeutic strategy accordingly. Subclinical damage to large arteries has been largely described in CKD.

It is mainly characterized by an increase in large artery stiffness and a maladaptive arterial remodeling.^{6–13} It is well established, nowadays, that aortic stiffness, measured through carotid-femoral pulse wave velocity (CF-PWV),¹⁴ has a strong predictive value for all-cause and CV mortality in end-stage renal disease,¹⁵ hypertension, coronary heart disease, and in the general population.^{14,16} The general view about this observation is that it is causal and mainly related to impaired heart/vessel coupling and excessive wave reflection and transmission to the periphery. Indirect markers of arterial stiffness, such as peripheral or central pulse pressure, have

Received April 17, 2012; first decision May 9, 2012; revision accepted September 3, 2012.

From the Departments of Nephrology (A.K., C.J.), Pharmacology (E.B., S.L., P.B.), and Physiology (G.M., P.H., M.F.), and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale CIC 9201 (M.B.), Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; Department of Physiology, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France (J.P.H.); Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, CESP Center for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Epidemiology of Diabetes, Obesity and Chronic Kidney Disease Team, Villejuif, France (M.M., M.F., B.S.); Université Paris-Sud, UMRS 1018, Villejuif, France (M.M., B.S.); Université Paris Descartes, Paris, France (C.J., P.H., M.F., S.L., P.B., M.B.); Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U872-CRC, Paris, France (P.H.); Plateforme SNP, Transcriptome et Epigénomique, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France (P.G.); Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 892, Centre de Recherche sur le Cancer Nantes Angers, Université d'Angers, Angers, France (P.G.); Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U970-PARCC, France (S.L., P.B., M.B.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197210/-/DC1>.

Correspondence to Marie Briet, Clinical Investigation Center, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Descartes, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France. E-mail mariebriet1@free.fr

© 2012 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197210

also been identified as predictors of all-cause mortality in various populations, but not in patients with CKD.¹⁷

To our knowledge, the influence of large arterial mechanical properties on the incidence of CV events and overall mortality has never been investigated in patients with moderate CKD. We hypothesized that large artery stiffening and remodeling could be predictors of all-cause mortality and CV events in patients with stages 2 to 5 CKD. To address this question, we took advantage of the prospective arterial ancillary study based on the NephroTest cohort (follow-up of 5 years), in which arterial function was measured with gold standard methods in patients with stages 2 to 5 CKD, including applanation tonometry and high-resolution echotracking system.

Methods

Design and Patients

From November 2004 to December 2006, 439 patients with stages 3 to 5 CKD, not yet on dialysis, were included in the present study on the basis of reduced estimated GFR (Modification of Diet in Renal Disease equation, $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min per } 1.73 \text{ m}^2$). This population is a subset of the NephroTest cohort that includes non-end-stage adult patients with CKD from 2 departments of nephrology in the Paris area, as previously described.^{18,19} The full description of the studied population is available in the online-only Data Supplement.

Arterial Parameters

All patients were studied in a quiet room with controlled temperature of $22 \pm 1^\circ\text{C}$ as described previously. Blood pressure was monitored with an oscillometric method (Colins, BP 8800, Colin Corporation Ayashi, Komaki, Japan).

Aortic stiffness, carotid stiffness, diameter, and intima-media thickness measurements are described in the online-only Data Supplement.

Biological Parameters

We collected blood and urine samples to determine the levels of triglyceride, cholesterol high-density lipoprotein and low-density lipoprotein, and urinary albumin:creatinine ratio (UACR) at baseline. GFR was measured by the renal clearance of ^{51}Cr -EDTA, as described in the online-only Data Supplement.

Outcomes

CV events during follow-up were systematically recorded and documented at each visit. Coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease (amputation, revascularization for critical ischemia, or surgery for abdominal aortic aneurysm), and heart failure were considered as CV events and were adjudicated by an event committee (M.B., J.P.H., P.B., and C.J.). Patients who were lost for follow-up in the NephroTest cohort were contacted through their general practitioner or their referent nephrologist ($n=3$ in center 1, $n=12$ in center 2). Deaths and their causes were identified by record linkage with the national death registry on December 31, 2010. The date at first qualifying event was retained as a censor date.

Statistical Analyses

Data are expressed as mean \pm SD (95% CIs), median, and interquartile range or percentage, as appropriate. Estimate of the overall survival was computed according to the Kaplan-Meier product-limit method, as detailed in the online-only Data Supplement.

Cox proportional hazard models were used for overall survival analyses; multivariate competing risks analyses focusing on the risk of fatal and nonfatal CV events were performed with Fine and Gray models, as detailed in the online-only Data Supplement.

Net reclassification improvement and integrated discrimination improvement (IDI) indices using Cox prediction were determined as detailed in the online-only Data Supplement.

Results

Clinical Characteristics at Baseline

The mean age of the included patients was 59.8 years (14.5 years), and the mean measured glomerular filtration rate

Table 1. Cox Proportional Hazard Models Evaluating Covariates Associated With Overall Survival of Patients With CKD

Parameters	RR (95% CI)	P Value
Model 1, with no vascular parameters*		
mGFR, mL/min per 1.73 m^2	0.98 (0.96–0.99)	0.02
Age, 10y	1.37 (1.13–1.65)	0.00098
SBP, 10mm Hg	1.16 (1.06–1.27)	0.00094
Diabetes mellitus, N/Y	2.52 (1.43–4.45)	0.0014
Active smoking, N/Y	2.57 (1.36–4.85)	0.003
History of CV events, N/Y	1.73 (0.98–3.08)	0.06
Age \times SBP	0.998 (0.997–0.999)	0.0022
Model 2, with brachial pulse pressure*		
mGFR, mL/min per 1.73 m^2	0.98 (0.96–0.99)	0.0041
Age, 10y	1.14 (1.03–1.28)	0.012
bPP, 10mm Hg	1.14 (1.03–1.26)	0.013
Diabetes mellitus, N/Y	2.36 (1.34–4.16)	0.0031
Active smoking, N/Y	2.48 (1.31–4.71)	0.0053
History of CV events, N/Y	1.65 (0.92–2.98)	0.093
Age \times bPP	0.998 (0.997–1.000)	0.031
Model 3, including carotid-femoral PWV*		
mGFR, mL/min per 1.73 m^2	0.98 (0.96–0.99)	0.017
Age, 10y	1.34 (1.12–1.61)	0.0018
SBP, 10mm Hg	1.15 (1.05–1.26)	0.0014
Diabetes mellitus, N/Y	2.15 (1.20–3.83)	0.0095
Active smoking, N/Y	2.95 (1.54–5.64)	0.001
History of CV events, N/Y	1.76 (0.98–3.15)	0.056
CF-PWV, 1 SD	1.48 (1.09–2.02)	0.012
Age \times SBP	0.998 (0.997–0.999)	0.0023
Model 4, including carotid internal diameter†		
Carotid internal diameter, 1 SD	1.53 (1.01–2.33)	0.044
mGFR, mL/min per 1.73 m^2	0.99 (0.95–1.02)	0.52
Age, 10y	1.23 (0.94–1.60)	0.12
SBP, 10mm Hg	1.11 (0.98–1.26)	0.086
Diabetes mellitus, N/Y	3.08 (1.16–8.19)	0.024
Active smoking, N/Y	1.80 (0.71–4.58)	0.21
History of CV events, N/Y	1.50 (0.62–3.66)	0.36
Age \times SBP	0.999 (0.997–1.00)	0.14

CKD indicates chronic kidney disease; RR, relative risk; mGFR, measured glomerular filtration rate; SBP, systolic blood pressure; CV, cardiovascular; bPP, brachial pulse pressure; CF-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity.

*Models are based on the overall group of patients.

†Model is based on the patients followed at center 1.

(mGFR) at entry was 37 mL/min per 1.73 m² (17.7 mL/min per 1.73 m²). Most of them had hypertension and dyslipidemia, and one third had diabetes mellitus (Table S1 in the online-only Data Supplement). Hypertensive and diabetic nephropathies were the main causes of CKD in this cohort, representing 57% of the patients (Table S2).

Large Artery Stiffness, Arterial Remodeling, and Overall Survival

Fifty-three patients died during the follow-up period (mean duration, 4.67 years [0.85 years]), giving an estimated 5-year overall survival of 87% (84–91%). Vascular variable selection was performed in univariate regression analysis in patients from center 1 for whom all vascular parameters had been measured (Table S3). Brachial pulse pressure, CF-PWV, carotid pulse pressure, carotid stiffness, and carotid internal diameter were confirmed as being significant predictors of outcome. The outcome of these patients was significantly worse for elevated values of any of these 5 covariates (Figure 1 and Figure S2 in the online-only Data Supplement). We then confirmed, in univariate analyses in the whole population (439 patients), that renal parameters (mGFR and proteinuria [log UACR]) were significant predictors of the overall survival (relative risk [95% CI], 0.97 [0.95–0.99], $P=0.005$; 1.59 [1.13–2.23], $P=0.008$, respectively). Because collinearity was observed between these 2 covariates (linear regression analysis, $P<10^{-4}$), separate models including either mGFR or log UACR were considered for the subsequent steps of the analyses. After adjusting for age, systolic blood pressure or brachial pulse pressure, diabetes mellitus, active smoking, history of CV events, mGFR, and log UACR

remained significantly associated with the overall survival of these patients (Table 1, models 1 and 2; Table S4, models 1 and 2, respectively). These 2 Cox models were considered as the backbone of covariates to assess the influence of vascular parameters on outcome.

Among the parameters related directly to large artery stiffness (CF-PWV and carotid stiffness) or indirectly (brachial pulse pressure and carotid pulse pressure), CF-PWV had the strongest association with survival, whether considered as a continuous or as a dichotomized covariate, and was therefore chosen for multivariate survival analyses. When added to model 1, CF-PWV was significantly associated with survival (Table 1, model 3; Table S4, model 3). Results were similar if the analyses were performed in patients with mGFR > or

Table 2. Fine and Gray Competing Risk Models Evaluating Covariates Associated With the Occurrence of Cardiovascular Events, Either Fatal or Not, in Patients With CKD

Covariates	RR (95% CI)	P Value
Model 1A with no vascular parameters*		
mGFR, mL/min per 1.73 m ²	0.98 (0.96–0.99)	0.0046
Age, y	1.03 (1.01–1.05)	0.012
SBP, mm Hg	1.00 (0.98–1.01)	0.86
Diabetes mellitus, no/yes	1.70 (1.02–2.82)	0.041
Active smoking, no/yes	1.52 (0.83–2.79)	0.18
History of CV events, no/yes	2.67 (1.65–4.30)	0.00006
Model 1B including carotid-femoral PWV*		
CF-PWV, 1 SD	1.35 (1.05–1.75)	0.021
mGFR, mL/min per 1.7 m ²	0.98 (0.96–0.99)	0.0055
Age, y	1.02 (0.99–1.04)	0.11
SBP, mm Hg	1.00 (0.98–1.01)	0.54
Diabetes mellitus, no/yes	1.38 (0.80–2.37)	0.24
Active smoking, no/yes	1.74 (0.95–3.17)	0.071
History of CV events, no/yes	2.70 (1.67–4.37)	0.000052

CKD indicates chronic kidney disease; RR, relative risk; mGFR, measured glomerular filtration rate; SBP, systolic blood pressure; CV, cardiovascular; CF-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity

*Models are based on the overall group of patients.

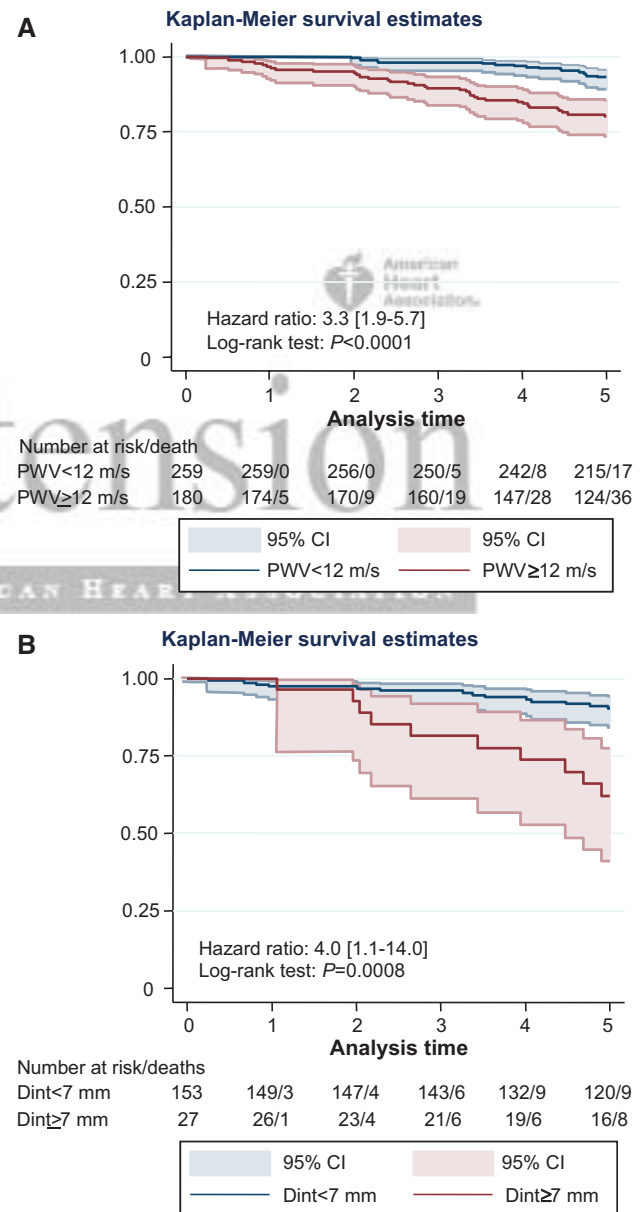


Figure 1. Kaplan-Meier curves estimating the overall survival of the patients with a full data set followed at center 1 according to (A) the levels of carotid to femoral pulse wave velocity (CF-PWV), and (B) carotid internal diameter. Dint indicates internal diameter.

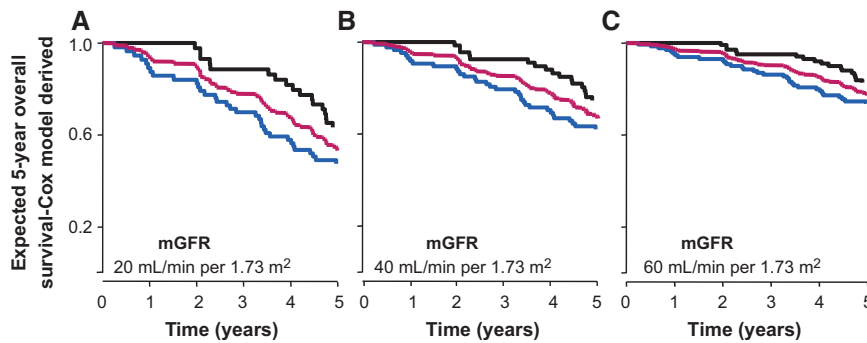


Figure 2. Expected individual survival curves derived from the estimates of the covariates introduced in Cox proportional hazards model 1 (red curves, carotid to femoral pulse wave velocity [CF-PWV] not included in the model) and model 3 (black and blue curves according to CF-PWV, CF-PWV included in the model). The hypothetical patients were defined as having all the following characteristics: age=55 years, MBP=110 mm Hg, history of cardiovascular event, diabetes mellitus, and measured glomerular filtration rate (mGFR)=20 (A) or 40 (B) or 60 (C) mL/min per 1.73 m². For model 3,

2 subgroups were considered according to a stratification based on CF-PWV value, that is, CF-PWV<12 m/s (black curves) or CF-PWV>12 m/s (blue curves). MBP indicates mean blood pressure.

<45 mL/min per 1.73 m² (data not shown). CF-PWV was still independently associated with all-cause mortality when diastolic blood pressure and mGFR were added to Cox model 3 (Table S4, model 4). From Cox model 3 (Table 1), we constructed individual survival curves for fictive patients with added risk factors. It can be clearly seen that, in each category, CF-PWV (dichotomized above or below 12 m/s) when introduced in the model increased the ability to identify patients with a worse prognosis in the presence of cumulative risk factors (Figure 2 and Figure S3).

Net reclassification improvement and IDI based on Cox prediction were used to quantify the contribution of CF-PWV for risk assessment. CF-PWV in addition to classic CV (age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, history of CV events, diabetes mellitus, dyslipidemia, and smoking) and renal (mGFR and Log UACR) risk factors significantly reclassified patients for the risk of all-cause mortality (net reclassification improvement [95% CI], 29.0% [2.3–42.0%]). IDI including the same set of variables was also significant (IDI [95% CI], 2.9% [0.0–10.2%]).

Carotid internal diameter was also significantly affecting the overall survival in multivariate Cox model analyses (Table 1, model 4; Table S4, model 5). Considering a carotid internal diameter threshold of 7 mm, expected survival curves based on Cox model 4 (in Table 1), estimated with increasing mGFR values and according to the presence or absence of diabetes mellitus, history of CV events, active smoking, or any 2 of those, showed that adding carotid internal diameter to the model increased the ability to identify patients with a worse prognosis (Figure S4).

Large Artery Stiffness, Arterial Remodeling, and Fatal and Nonfatal CV Events

Sixty-nine fatal or nonfatal CV events occurred during the follow-up period (n=29 CV-related deaths and n=40 nonfatal CV events, ie, coronary heart disease, n=23; stroke, n=4; other CV events, n=13), giving a 5-year estimated cumulative incidence of CV events of 16.0% (14.8–17.1%); 5-year estimated incidence of non-CV-related death of 5.6% (5.2–6.0%).

Brachial and carotid PP, CF-PWV, carotid stiffness, carotid intima-media thickness, and carotid internal diameter were significantly associated with the occurrence of fatal or nonfatal CV events in univariate competing risks analyses (Table S3). As for the overall survival, the risk of CV events

increased as these parameters had increasing values (Figure 3 and Figure S5).

In Fine and Gray, competing risk models including renal and CV risks factors, CF-PWV remained significantly associated

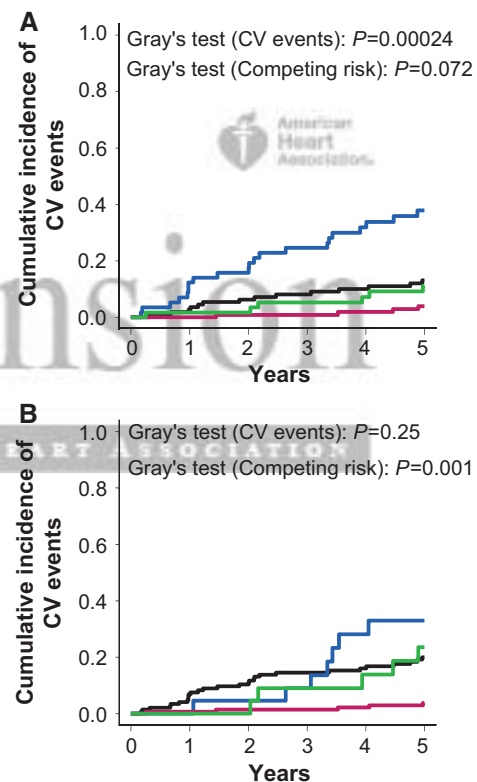


Figure 3. Cumulative incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events according to (A) the levels of carotid to femoral pulse wave velocity (CF-PWV) and (B) carotid internal diameter. The estimated cumulative incidence of fatal or nonfatal cardiovascular events for patients with CF-PWV<12 m/s (black line) was 13% vs 38% for those with CF-PWV>12 m/s (blue line). The estimated cumulative incidence of death unrelated to cardiovascular events (competing risk) for patients with CF-PWV<12 m/s (red line) was 4% vs 11% for those with CF-PWV>12 m/s (green line). B, Estimated cumulative incidence of fatal or nonfatal cardiovascular events for patients with carotid internal diameter <7 mm (black line) was 20% vs 33% for those with carotid internal diameter >7 mm (blue line). The estimated cumulative incidence of death unrelated to cardiovascular events (competing risk) for patients with carotid internal diameter <7 mm (red line) was 4% vs 24% for those with carotid internal diameter >7 mm (green line).

with the occurrence of fatal or nonfatal CV events, together with mGFR and history of CV events (Table 2 and Table S5).

Discussion

The major finding of this prospective, longitudinal study was that CF-PWV measurement had the ability to predict the outcome of patients with stages 2 to 5 CKD, both in terms of overall survival and occurrence of fatal or nonfatal CV events, even in multivariate models adjusted for other CV and renal risk factors and by taking into account competing risks. In addition, CF-PWV significantly improves the prediction of the risk in this population. This study also provides important findings regarding the remodeling aspect of the carotid artery, showing that carotid internal diameter, but not intima-media thickness, was an independent risk factor for all-cause mortality.

We first confirmed that mGFR and proteinuria were significant risk factors for all-cause mortality and for fatal or nonfatal CV events in our cohort, as previously reported in patients with CKD and in the general population.²⁰ These covariates remained significant predictors of outcome after adjusting for traditional CV risk factors.

Among stiffness parameters, including carotid stiffness, carotid pulse pressure, and brachial pulse pressure, CF-PWV was the strongest predictor of survival in this cohort of patients with CKD. The strength of prediction of CF-PWV for all-cause mortality and fatal and nonfatal CV event was of larger magnitude than that reported in patients with hypertension²¹ and in a recent meta-analysis.¹⁶ Indeed, adjusted relative risk for 1 SD (3.14 m/s) was 1.48 in patients with CKD when compared with 1.22 for 1 SD in patients with hypertension²¹ and 1.42 in the meta-analysis.¹⁶ The prognostic value of aortic stiffness was at least as strong in patients with CKD as in patients with end-stage renal disease (hazard ratio, 1.22 versus 1.15 for 1 m/s, respectively, using the same calibration).²² These data illustrate that arterial stiffness is an important predictor of CV events in patients with stages 2 to 5 CKD.

In patients with CKD, increase in arterial stiffness results from various phenomenon including arterial calcification and qualitative alteration of the arterial wall content (elastin fragmentation, calcification), as well as quantitative changes with a decrease in elastin content.^{23–25} These modifications occur progressively during CKD evolution and lead to an increased stiffness, which, as shown in this study, impacts detrimentally on the outcome of patients with CKD. Indeed, increased aortic PWV influences the timing of reflected waves return. Accelerated and reflected waves meet the central arteries during early systole, which amplify aortic and ventricular pressures during early systole and reduce aortic pressure later. As a consequence, an increase in aortic stiffness leads to a rise of the central pulse pressure, which increases afterload and induces left ventricular hypertrophy and vascular damage within the brain and the kidney.²⁶ All these phenomena are stressed in patients with CKD.²⁷

In the present study, we showed that aortic stiffness improves the characterization of the risk in patients with CKD. This is of importance because the evaluation of the CV risk is very poor in this population. Pooling individuals with CKD from the atherosclerosis risk in communities and CV

health studies, Weiner et al⁵ have also shown that the accuracy of the Framingham score for the prediction of cardiac events was very low, predicting only 13.9% and 4.8% (men/women) of the 10-year events. In the present study, it is noteworthy that CF-PWV remained a significant predictor of all-cause mortality in Cox proportional hazard models adjusted on traditional CV and renal risk factors. Interestingly, in Cox proportional hazards model-derived survival curves, a CF-PWV value ≥ 12 m/s improved the identification of a group of high-risk CKD. In addition, net reclassification improvement and IDI provided evidence for significant reclassification of risk of death with PWV above other risk factors. The percentage of reclassification is comparable to the one previously published in other populations.^{28,29} The results of this study may provide new tools for the estimation of the CV risk in patients with CKD with methods easy to use in clinical practice.¹⁴ In addition, normal values are now established for this parameter.³⁰

In addition to stiffening, specific large artery remodeling occurs in patients with CKD and is characterized by a thinning and a dilation of the carotid artery.⁶ We have recently shown that this maladaptive arterial remodeling had deleterious effects on the kidney because it was associated with higher rate of CKD progression.³¹ Interestingly, we showed here that, in addition to kidney injury, large arterial remodeling, in particular the arterial dilation component, might influence the outcome of patients with CKD, irrespective of kidney function. In this study, carotid internal diameter was an independent prognostic factor for all-cause mortality, whereas circumferential wall stress, which integrates diameter, intima-media thickness, and pressure, was not. Arterial enlargement is a process associated with supposedly normal aging³² but has also been associated with pathological conditions, such as hypertension in menopausal women,³³ hypertension,^{34,35} CKD,⁶ and end-stage renal disease patients.³⁶ In hypertensive patients, an increase in aortic diameter has been independently associated with target organ damage, such as cardiac hypertrophy. The reason why arterial dilation might predispose to premature death is still poorly understood. Because large vessels are continuously submitted to very high level of mechanical stress, dilatation of the common carotid artery might represent a fragility of the extracellular matrix, which could be because of CKD itself. Indeed, CKD is associated for instance with a low-grade inflammatory state in the circulation and in the arterial wall, which might induce the release of metalloproteinase and change the extracellular matrix properties. It can be hypothesized that arterial enlargement is a reflection of a more generalized disease because we showed that carotid internal diameter was associated with death from non-CV origin but not with fatal or nonfatal CV events in the competing risk models. Dilatation may also be partially driven by genetic susceptibility predisposing to early death under constrained conditions, such as superimposed CKD. Lastly, maladaptive arterial remodeling could also influence the transmission of pulse pressure further into the microcirculation and, as a consequence, enhance target organ damage.

The strengths of this study include its prospective design, the extensive clinical and biological investigations as well as the use of measured GFR, and the number and quality of

the studied parameters. Despite its small sample size, these patients experienced a large number of events. However, the number of CV deaths, myocardial infarction, and strokes was too small for these events to be studied separately. Because carotid measurements were only available in 1 center (ie, center 1), we cannot exclude that we lack statistical power to assess the overall prognostic value of carotid stiffness. Despite the standardization of working procedures, including 2 sites may have led to heterogeneity. However, no center effect was seen in the survival analyses. These associations have to be confirmed in larger multicenter studies.

Perspective

Through this study, we have shown that large arterial stiffness was significantly associated with all-cause mortality and the occurrence of CV events and conditioned the outcome of patients with CKD. In addition, aortic stiffness improves the prediction of the risk in patients with CKD. These findings should lead us to consider their measurements in a routine clinical procedure to more precisely assess the CV risk in these patients and to improve their outcome.

Acknowledgment

We thank the Clinical Investigation Center of the European George Pompidou Hospital for the technical support. We thank Séverine Peyrard for her help in the statistical analyses.

The NephroTest Study group includes the following:

Tenon Hospital: Jean-Philippe Haymann* (site coordinator), Jean-Jacques Boffa, Emmanuel Letavernier, and Pierre Ronco
Bichat Hospital: Martin Flamant (site coordinator) and François Vrtošnik

European Georges Pompidou Hospital: Marc Froissart (primary investigator, site coordinator), Cedric Gauci,* Pascal Houillier, Christian Jacquot, Alexandre Karras, Gerard Maruani,* and Marion Vallet

Inserm U1018, CESP: Bénédicte Stengel (scientific coordinator) and Marie Metzger*

Clinique du Landy: Pablo Urena-Torres

*Collaborators (additional past collaborators Bruno Fouqueray and Jérôme Rossert).

Sources of Funding

The arterial ancillary study from the NephroTest cohort was funded by the French Ministry of Health, Délégation à la Recherche Clinique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Programme Hospitalier de Recherche Clinique, grant AOM 03023P030439 (P. Boutouyrie). The NephroTest cohort study received funding from French Ministry of Research 01 P 0512; French Ministry of Health AOM 09114 (M. Froissart); Inserm AO 8022LS (B. Stengel); Inserm GIS-IRSP AO 8113LS TGIR (B. Stengel), Agence de Biomedecine R08156LL/RP018156LLA (B. Stengel), Roche 2009-152-447G (M. Froissart), and Association pour l'Utilisation du Rein Artificiel (C. Jacquot and M. Froissart), AURA, Paris.

Disclosures

M. Froissart has received consulting or lecture fees or research funds from Affymax, Genzyme, Hoffmann-La Roche, Novartis, Sandoz, Shire, Takeda, and Vifor International. M. Froissart has been employed by Amgen since January 1, 2011, but was a full-time academic associate professor during the time of study conception and data collection. J.P. Haymann received research funds from Otsuka Ltd. G. Maruani received consulting fees from Roche. The other authors have no conflicts to report.

References

- Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, et al; INCIPE Study Group. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1946–1953.
- Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*. 2008;167:1226–1234.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004;164:659–663.
- Chang A, Kramer H. Should eGFR and albuminuria be added to the Framingham risk score? Chronic kidney disease and cardiovascular disease risk prediction. *Nephron Clin Pract*. 2011;119:c171–c177; discussion c177.
- Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:217–224.
- Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69:350–357.
- Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, Rajkumar C, Holt SG. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension*. 2010;55:1110–1115.
- Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1942–1952.
- Hermans MM, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with maladaptive arterial remodeling: the Hoorn Study. *J Hypertens*. 2008;26:791–797.
- Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int*. 2004;65:936–943.
- Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, Presne C, Makdassi R, Andrejak M, Tribouilloy C, Galan P, Safar ME, Choukroun G, Massy Z. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2010;28:163–169.
- Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens*. 2010;23:282–289.
- Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasan RS, Vita JA, Stantchev PI, Meigs JB, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Fox CS. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2044–2053.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588–2605.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99:2434–2439.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–1327.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1865–1871.
- Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, M'rad MB, Jacquot C, Houillier P, Stengel B, Fouqueray B; NephroTest Study Group. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:164–171.
- Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, de la Faille R, Maruani G, Haymann JP, Jacquot C, Boffa JJ, Flamant M, Rossert J, Urena P, Stengel B, Souberbielle JC, Froissart M, Houillier P; NephroTest Study Group. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1592–1598.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296–1305.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236–1241.

22. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001;38:938–942.
23. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER 3rd, Lash J, Yang W, Rosen L, Glenn M, Teal V, Feldman HI; CRIC Study Investigators. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2011;58:519–526.
24. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*. 2011;109:697–711.
25. Ng K, Hildreth CM, Phillips JK, Avolio AP. Aortic stiffness is associated with vascular calcification and remodeling in a chronic kidney disease rat model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;300:F1431–F1436.
26. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension*. 2009;54:388–392.
27. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012;82:388–400.
28. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157–172; discussion 207.
29. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505–511.
30. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31:2338–2350.
31. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, Stengel B, Houillier P, Froissart M, Boutouyrie P; NephroTest Study Group. Arterial remodeling associates with CKD progression. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:967–974.
32. Lam CS, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Aragam J, Redfield MM, Mitchell GF, Benjamin EJ, Vasan RS. Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122:884–890.
33. Montalcini T, Gorgone G, Fava A, Romeo S, Gazzaruso C, Pujia A. Carotid and brachial arterial enlargement in postmenopausal women with hypertension. *Menopause*. 2012;19:145–149.
34. Milan A, Tosello F, Caserta M, Naso D, Puglisi E, Magnino C, Comoglio C, Rabbia F, Mulatero P, Veglio F. Aortic size index enlargement is associated with central hemodynamics in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2011;34:126–132.
35. Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME, Lacourcière Y, Arnold JM, Ogilvie RI, Neutel J, Izzo JL Jr, Pfeffer MA. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension*. 2008;51:105–111.
36. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, Chedid K, London AM. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1990;37:137–142.

Novelty and Significance

What Is New?

- This is the first demonstration in a longitudinal prospective cohort that large artery stiffening impacts the general prognosis and the risk in chronic kidney disease stages 2 to 5 not yet in dialysis. More precisely, aortic stiffness improves the prediction of the risk. In addition, large artery remodeling, more precisely arterial enlargement, was associated with higher rate of all-cause of deaths.

What Is Relevant?

- It is well established that equations traditionally used to estimate CV risk, such as the Framingham equation, perform poorly in patients with chronic kidney disease. In the present study, we showed that aortic stiffness improves the ability to identify pa-

tients at high risk of mortality independent of traditional CV risk factor. This study provides basis for the design of interventional trial aiming to reduce aortic stiffness and to improve the prognosis of this population.

Summary

- In the present study, we have shown that large artery stiffening and remodeling have a predictive value for all-cause mortality and fatal and nonfatal CV events in patients with moderate-to-severe chronic kidney disease. More precisely, aortic stiffness improves the prediction of the mortality risk above classic CV and renal risk factor in patients with chronic kidney disease.



LARGE ARTERY STIFFENING AND REMODELING ARE INDEPENDENTLY
ASSOCIATED WITH ALL-CAUSE MORTALITY AND CARDIOVASCULAR EVENTS
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Alexandre Karras (1), Jean-Philippe Haymann (2), Erwan Bozec (3), Marie Metzger (4,5),
Christian Jacquot (1,6), Gerard Maruani (7), Pascal Houillier (6,7,8), Marc Froissart (4,6,7),
Bénédicte Stengel (4,5), Philippe Guardiola (9,10), Stéphane Laurent (3,6,11), Pierre
Boutouyrie (3,6,11), Marie Briet (6,12) on behalf of The NephroTest study group *

Extended method:

Design and Patients

From November 2004 to December 2006, 439 patients with CKD stages 3 to 5, not yet on dialysis were included in the present study on the basis of reduced estimated GFR (MDRD equation, $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$). This population is a subset of the NephroTest cohort that includes non end-stage adult CKD patients from two departments of nephrology in the Paris area, as previously described. The 439 included patients underwent a yearly evaluation including medical interview, clinical examination, blood samples, measurement of GFR (mGFR) directly through ^{51}Cr -EDTA urinary clearance, and measurements of arterial parameters. CV risk factors and previous CV events were collected at the first visit. Aortic stiffness measurements were done in the 439 included patients (centre 1 and 2). Carotid evaluations were done in only one centre (centre 1) in 180 patients. The protocol was approved by St Germain-en-Laye Hospital ethic committee, and all patients gave written informed consent.

Arterial parameters

Aortic stiffness was estimated by the CF-PWV measured along the descending thoraco-abdominal aorta by the validated foot-to-foot velocity method (Complior, ALAM medical, Pantin, France).¹ Briefly, pressure waveforms were obtained at the right common carotid artery and the right femoral artery with a mechanotransducer. The transit time was measured between the feet of the two waveforms. The distance was measured between the two recorded sites (carotid-femoral (CF)). CF-PWV was calculated as CF distance (m) / transit time (s). Common carotid artery pressure waveforms were recorded non-invasively by applanation tonometry (Sphygmocor[®], Atcor Medical, Sydney, Australia)² and local carotid artery pulse pressure (cPP) was used for further calculations.

End-diastolic internal diameter, stroke change in diameter, and IMT were measured on the right common carotid artery with high precision echotracking system (Wall Track System[®], Esaote, Maastricht, The Netherlands), as previously described and validated.³⁻⁵ Carotid internal diameter was normalized to body surface area. Circumferential wall stress ($\sigma\theta$, kPa) was calculated according to Lamé's equation as $\sigma\theta = (DBP \cdot D_d) / 2h_d$, where DBP is diastolic blood pressure, and D_d and h_d are the diastolic values of internal diameter and wall thickness during the cardiac cycle. Carotid distensibility was determined from systolic-diastolic variations in arterial cross-sectional area (ΔA) and local pulse pressure (ΔP) as described earlier,⁴ assuming the lumen to be circular. Cross-sectional distensibility coefficient (DC) was calculated as $\Delta A / \Delta P$. Carotid stiffness was calculated as $(DC)^{-1/2}$.

Glomerular filtration rate measurements

GFR was measured by the renal clearance of ^{51}Cr -EDTA, as described in the supplementary files. Briefly, 1.8 to 3.5 MBq of ^{51}Cr -EDTA (GE Healthcare, Velizy, France) was injected intravenously as a single bolus. After allowing 1 hour for distribution of the tracer in the extracellular fluid, average renal ^{51}Cr -EDTA clearance was determined on five to six consecutive 30-minute clearance periods.⁶

Statistical analyses

Data are expressed as mean \pm standard deviation (SD), median and interquartile (IQ) range or percentage. Estimate of the overall survival was computed according to the Kaplan-Meier product-limit method. Groups were compared using the 2-tailed log-rank test. P-spline method and penalized Cox model were used to define the most appropriate cut-off value(s) for continuous covariates (Figure S1 in Supplementary file). Cumulative incidences were used to estimate the incidence of CV events, either fatal or not (composite event), all causes of death not related to a CV event being considered as the competing risk factor. The Gray test was used to compare cumulative incidences between groups.⁷

The following covariates were analyzed in univariate analysis: center, gender, body mass index, smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, history of CV event, measured glomerular filtration rate, urinary albumin creatinine ratio (LogUACR, Log-transformed values), brachial pulse pressure, carotid femoral pulse wave velocity, carotid pulse pressure, carotid stiffness, carotid internal diameter, carotid intima-media thickness, and carotid circumferential wall stress.

A multistep process was considered for Cox models analysing the overall survival. First renal parameters were introduced in the model. Subsequently, usual cardiovascular risk factors were added and a stepwise selection procedure was used to keep in this model cardiovascular covariates that remained significantly associated with the overall survival (p-value threshold, $p \leq 0.05$). The covariates of interest, i.e., brachial pulse pressure, CF-PWV and carotid internal diameter were finally added, which led to assess their influence on the overall survival after adjusting for the most significant renal and cardiovascular covariates identified in the previous steps. At each step, collinearity of the covariates as well as interactions between those remaining in the model were tested. Interactions between the significant covariates were tested adding cross-product terms to the model. Expected individual survival curves were produced using the results of the selected Cox proportional hazards models as a rate table, the hypothetical patient being specified in terms of covariates. This hypothetical patient, considered as an example in Figures 2, S3 and S4, was 55 years of age, with a MBP at 110 mmHg, a measured glomerular filtration rate of 20/40/60 ml/min, and either one or two of the following comorbidities: diabetes mellitus, history of CV event, or active smoking.⁸

For multivariate competing risks analyses focusing on the risk of fatal and non fatal CV events, the same covariates introduced in the final Cox proportional hazards models were similarly introduced in Fine and Gray models.

Net reclassification improvement (NRI) and integrated reclassification improvement (IDI) were performed using the package “survIDINRI” from Harvard Medical school (<http://cran.r-project.org/web/packages/survIDINRI/index.html>). NRI and IDI were performed including as covariates age, history of CV events, diabetes, SBP, DBP, GFR, LogUACR, and CF-PWV.

S-Plus[®] 8.0 for Windows Enterprise Developer (Insightful Corporation, Seattle, WA) and R-project for statistical computing, version 2.15.1 were used for statistical analyses (<http://www.r-project.org/>).

References

1. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-490.
2. Tropeano AI, Boutouyrie P, Katsahian S, Laloux B, Laurent S. Glucose level is a major determinant of carotid intima-media thickness in patients with hypertension and hyperglycemia. *Journal of hypertension*. 2004;22:2153-2160.
3. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation*. 1999;100:1387-1393.
4. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, Stengel B, Houillier P, Froissart M, Boutouyrie P. Arterial remodeling associates with ckd progression. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22:967-974.
5. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension*. 2000;35:1049-1054.

6. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and cockcroft-gault equations for estimating renal function. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16:763-773.
7. Gray RJ. Spline-based tests in survival analysis. *Biometrics*. 1994;50:640-652.
8. Therneau TM GP. *Modeling survival data – extending the cox model*. Springer; 2000.

Table S1. Baseline clinical, arterial, and biological data of the 439 CKD patients

Parameters	Mean (SD), median [IQ range] or %
<i>Clinical parameters</i>	
Age, years	59.8 (14.5)
Men	74%
Body mass index, Kg/m ²	26.3 (4.7)
Hypertension, %	93
Smoking, current, %	16
Dyslipidemia, %	61
Diabetes, %	27
History of cardiovascular disease, n (%)	28
<i>Arterial parameters</i>	
Systolic blood pressure, mmHg	135 (21)
Diastolic blood pressure, mmHg	73 (11)
Mean blood pressure, mmHg	94 (13)
Pulse pressure, mmHg	62 (17)
Heart rate, bpm	64 (11)
Carotid-femoral pulse wave velocity, m/s	11.9 (3.4)
Carotid pulse pressure, mmHg	51 (20)
Carotid stiffness, m/s	7.4 (2.5)
Carotid internal diameter, mm	5.9 (1.01)
Carotid intima-media thickness, μ m	759 (156)
Circumferential wall stress, kPa	48 (13)
<i>Biological parameters</i>	
Measured GFR, mL/min/1.73m ²	37 (17)
Total cholesterol, mmol/L	4.7 (1.2)
LDL cholesterol, mmol/L	2.65 (1.06)
HDL cholesterol, mmol/L	1.32 (0.45)
Triglyceride, mmol/L	1.73 (1.25)
Glycemia, mmol/L	5.94 (1.75)
Urinary albumin to creatinine ratio, mg/mmol	8.7 [1.7-52.1]
<i>Treatments</i>	
Angiotensin converting enzyme inhibitors, %	57
Angiotensin receptor blockers, %	57
Calcium channel blockers, %	51
Diuretics, %	21
Betablockers, %	39
Statin, %	57
Erythropoietin, %	9

Table S2. Nephropathy in the 439 included patients

Causal nephropathy	N
Nephroangiosclerosis	193
Tubulointerstitial nephritis	63
Glomerulopathy	50
Diabetic nephropathy	58
Polycystic Kidney Disease	24
IgA nephropathy	11
Focal segmental glomerulosclerosis	4
Undetermined	36

Table S3. Prognostic value of each arterial parameter regarding the overall survival (Cox proportional hazards models) and the occurrence of fatal or non-fatal cardiovascular events (Fine and Gray competing risk models)

Arterial Parameters	Overall Survival			Fatal and non-fatal CV events	
	1 SD	RR [95% CI] for 1 SD	p-value	RR [95% CI] for 1 SD	p-value
Brachial pulse pressure, mmHg	17	2.02 [1.44 to 2.82]	0.0004	1.62 [1.21 to 2.18]	0.0013
Carotid pulse pressure, mmHg	20	1.44 [1.02 to 2.02]	0.036	1.57 [1.18 to 2.10]	0.0021
CF pulse wave velocity, m/s	3.4	2.37 [1.73 to 3.26]	10 ⁻⁶	1.84 [1.45 to 2.32]	4.1 x10 ⁻⁸
Carotid stiffness, m/s	2.5	1.62 [1.17 to 2.23]	0.0033	1.69 [1.31 to 2.17]	4.3x10 ⁻⁵
Carotid internal diameter, mm	1.01	1.93 [1.29 to 2.87]	0.0013	1.36 [1.03 to 1.79]	0.029
Carotid intima-media thickness, μ m	156	1.34 [0.93 to 1.94]	0.11	1.37 [1.02 to 1.84]	0.036
Circumferential wall stress, kPa	13	0.99 [0.42 to 2.38]	0.99	0.74 [0.36 to 1.51]	0.42

CF, carotid-femoral; SD, standard deviation; RR, relative risk; 95%CI, 95 percent confidence interval

Table S4. Cox proportional hazards models evaluating covariates associated with overall survival of CKD patients

Covariates	RR [95%CI]	p-value
<i>Model 1, with no vascular parameters*</i>		
LogUACR, mg/mmol	1.52 [1.03 to 2.23]	0.033
Age, years	1.38 [1.13 to 1.68]	0.0013
SBP, mmHg	1.15 [1.05 to 1.27]	0.0019
Diabetes, No/Yes	2.22 [1.24 to 3.96]	0.007
Active smoking, No/Yes	2.11 [1.09 to 4.08]	0.026
History of CV events, No/Yes	1.91 [1.08 to 3.38]	0.025
Age x MBP (interaction term)	0.998 [0.997 to 0.999]	0.0033
<i>Model 2, including bPP*</i>		
LogUACR, mg/mmol	1.45 [0.99 to 2.12]	0.054
Age, years	1.15 [1.02 to 1.28]	0.018
bPP, mmHg	1.13 [1.01 to 1.25]	0.027
Diabetes, No/Yes	2.15 [1.20 to 3.86]	0.0098
Active smoking, No/Yes	2.11 [1.08 to 4.10]	0.029
History of CV events, No/Yes	1.83 [1.02 to 3.29]	0.042
Age x bPP (interaction term)	0.998 [0.997 to 1.000]	0.052
<i>Model 3, including carotid-femoral PWV*</i>		
CF-PWV, 1SD	1.46 [1.09 to 1.95]	0.011
LogUACR, mg/mmol	1.56 [1.04 to 2.32]	0.029
Age, years	1.36 [1.11 to 1.65]	0.0023
SBP, mmHg	1.15 [1.05 to 1.26]	0.0032
Diabetes, No/Yes	1.91 [1.06 to 3.47]	0.031
Active smoking, No/Yes	2.31 [1.19 to 4.51]	0.013
History of CV events, No/Yes	1.92 [1.07 to 3.43]	0.027
Age x MBP (interaction term)	0.998 [0.997 to 0.999]	0.0036
<i>Model 4, including carotid-femoral PWV, SBP and DBP, LogUACR and mGFR*</i>		
CF-PWV, 1SD	1.14 [1.01 to 1.18]	0.004
LogUACR, mg/mmol	1.30 [0.92 to 1.83]	0.129
mGFR, mL/min/1.73m ²	0.97 [0.96 to 0.99]	0.012
Age, years	1.01 [0.99 to 1.04]	0.205
SBP, mmHg	0.99 [0.99 to 1.04]	0.325
DBP, mmHg	1.00 [0.97 to 1.03]	0.875
Diabetes, No/Yes	1.61 [1.96 to 2.70]	0.070
History of CV events, No/Yes	1.99 [1.11 to 3.56]	0.020
<i>Model 5, including carotid internal diameter †</i>		
Carotid internal diameter, 1SD	1.51 [1.68 to 2.13]	0.049
LogUACR, mg/mmol	1.20 [0.68 to 2.13]	0.53
Age, years	1.23 [0.94 to 1.62]	0.13
SBP, mmHg	1.11 [0.98 to 1.26]	0.09
Diabetes, No/Yes	2.79 [1.07 to 7.3]	0.036
Active smoking, No/Yes	1.66 [0.66 to 4.18]	0.28
History of CV events, No/Yes	1.60 [0.67 to 3.83]	0.29
Age x MBP (interaction term)	0.999 [0.997 to 1.00]	0.15

RR, relative risk; 95%CI, 95 percent confidence interval; SD, standard deviation; CV, cardiovascular
LogUACR, logarithm of albumin to creatinine ratio; SBP, systolic blood pressure; CF-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity

* models based on the overall group of patients; † model based on the patients followed at Centre 1

Table S5. Fine and Gray competing risk models evaluating covariates associated with the occurrence of cardiovascular events, either fatal or not, in CKD patients

Covariates	RR [95%CI]	p-value
<i>Model 2-A with no vascular parameters*</i>		
LogUACR, mg/mmol	1.44 [1.056 to 1.98]	0.023
Age, years	1.03 [1.01 to 1.05]	0.0052
SBP, mmHg	1.00 [0.98 to 1.01]	0.66
Diabetes, No/Yes	1.67 [0.98 to 2.84]	0.058
Active smoking, No/Yes	1.51 [0.79 to 2.83]	0.20
History of CV events, No/Yes	2.71 [1.68 to 4.38]	0.00005
<i>Model 2-B including carotid-femoral PWV*</i>		
CF-PWV, 1SD	1.35 [1.04 to 1.76]	0.024
LogUACR, mg/mmol	1.51 [1.08 to 2.12]	0.015
Age, years	1.03 [1.00 to 1.05]	0.039
SBP, mmHg	0.99 [0.98 to 1.004]	0.18
Diabetes, No/Yes	1.36 [0.78 to 2.36]	0.28
Active smoking, No/Yes	1.63 [0.87 to 3.08]	0.13
History of CV events, No/Yes	2.76 [1.70 to 4.47]	0.00004

RR, relative risk; 95%CI, 95 percent confidence interval; SD, standard deviation; CV, cardiovascular
LogUACR, Logarithm of albumin to creatinine ratio; SBP, mean blood pressure; CF-PWV, carotid-femoral
pulse wave velocity

* models based on the overall group of patients

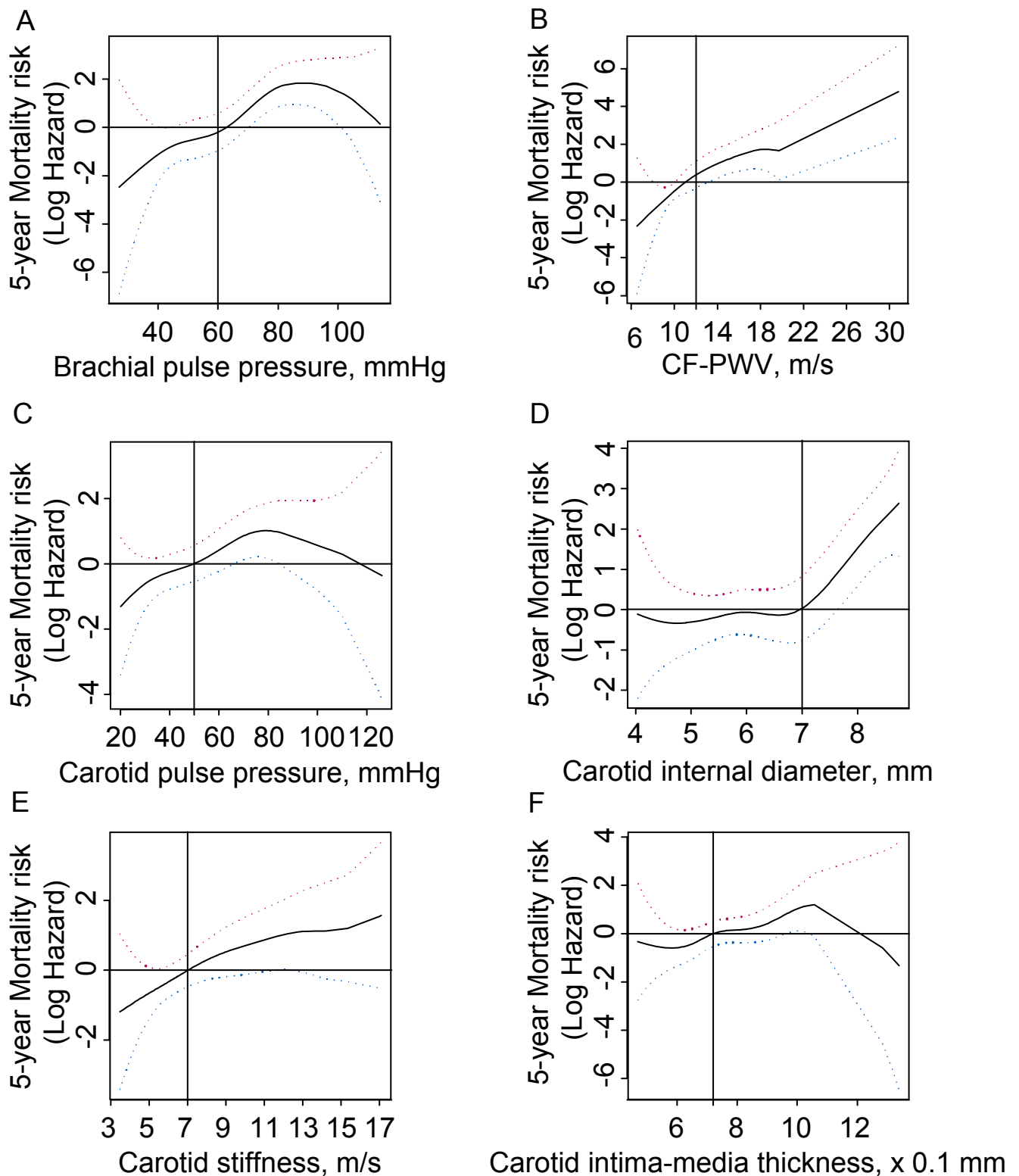


Figure S1. Identification of prognostic thresholds (vertical lines on each graph) for each vascular parameter according to the evolution of the mortality risk (any causes of death) assessed on the range of values measured for each vascular parameter: (A) brachial pulse pressure, (B) carotid-femoral pulse wave velocity (CF-PWV), (C) carotid pulse pressure, (D) carotid internal diameter, (E) carotid stiffness and (F) carotid intima-media thickness. P-spline curves of the Log hazard for each vascular parameter were performed on the data from the 168 patients followed at Center 1 with full dataset available. For example, considering (D), the risk of death became positive (Log hazard = 0) when Carotid internal diameter became greater or equal to 7 mm.

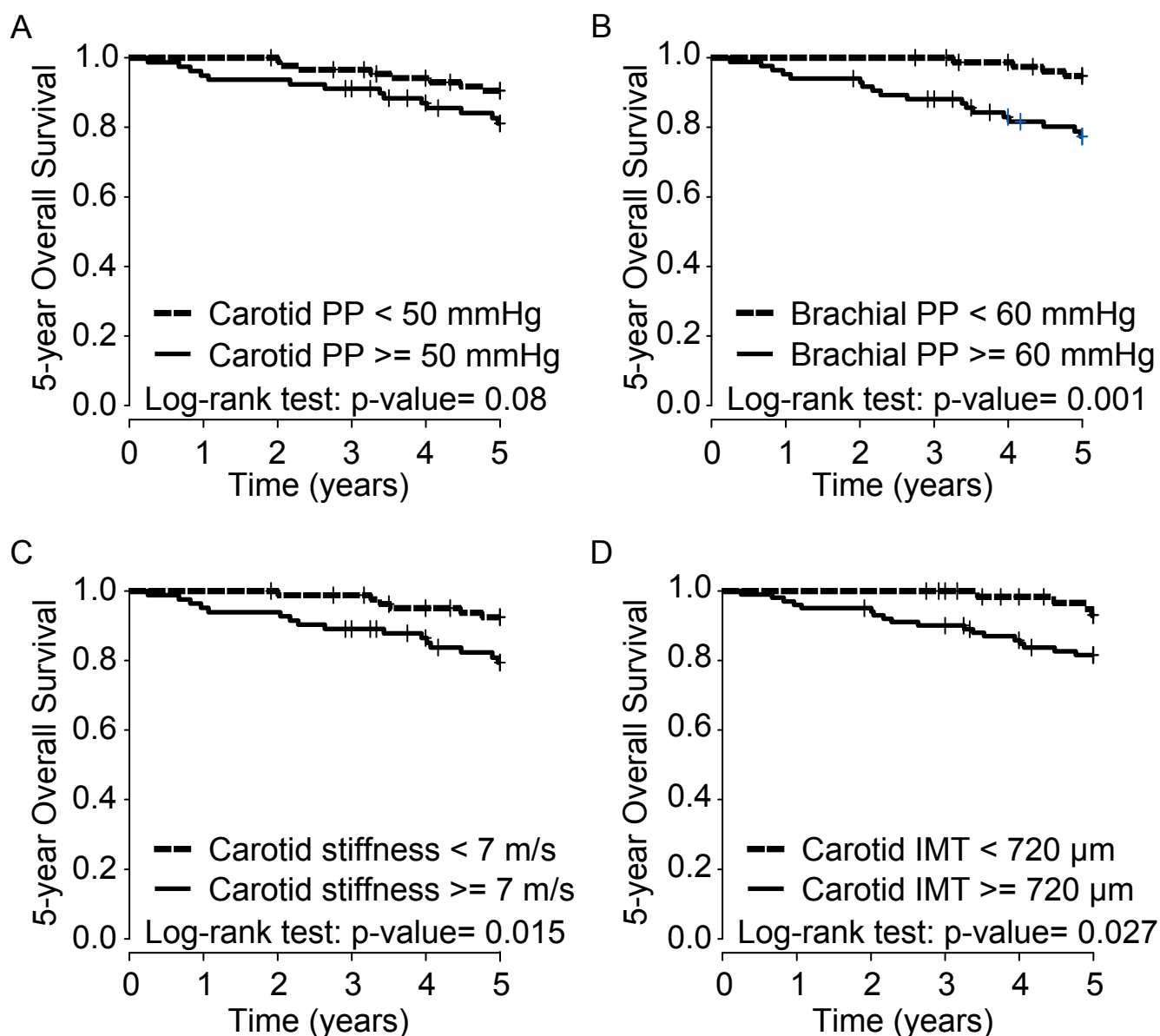


Figure S2. Kaplan-Meier curves estimating the overall survival of the patients with a full dataset followed at Centre 1 according to the (A) level of carotid pulse pressure (PP), (B) level of brachial PP, (C) carotid stiffness, and (D) the carotid intima-media thickness (IMT). (A) Estimated survival of patients with carotid PP < 50 mmHg was 90% (95% confidence interval (CI), 84-97%) versus 81% for those with carotid PP > 50 mmHg (95% CI, 73-91%) – Relative risk (RR) [95% CI], 2.13 [0.89-5.08]; p-value=0.088. (B) Estimated survival of patients with brachial PP < 60 mmHg was 95% (95% CI, 90-100%) versus 77% for those with brachial PP > 60 mmHg (95% CI, 69-87%) – RR [95% CI], 5.11 [1.73-15.10]; p-value=0.0032. (C) Estimated survival of patients with carotid stiffness < 7 m/s was 92% (95% CI, 87-98%) versus 79% for those with carotid stiffness > 7 m/s (95% CI, 71-89%) – RR [95% CI], 3.04 [1.19-7.77]; p-value= 0.02. (D) Estimated survival of patients with carotid IMT < 720 μm was 93% (95% CI, 87-100%) versus 82% for those with carotid IMT > 720 μm (95% CI, 74-90%) – RR [95% CI], 3.18 [1.08-9.39]; p-value=0.036.

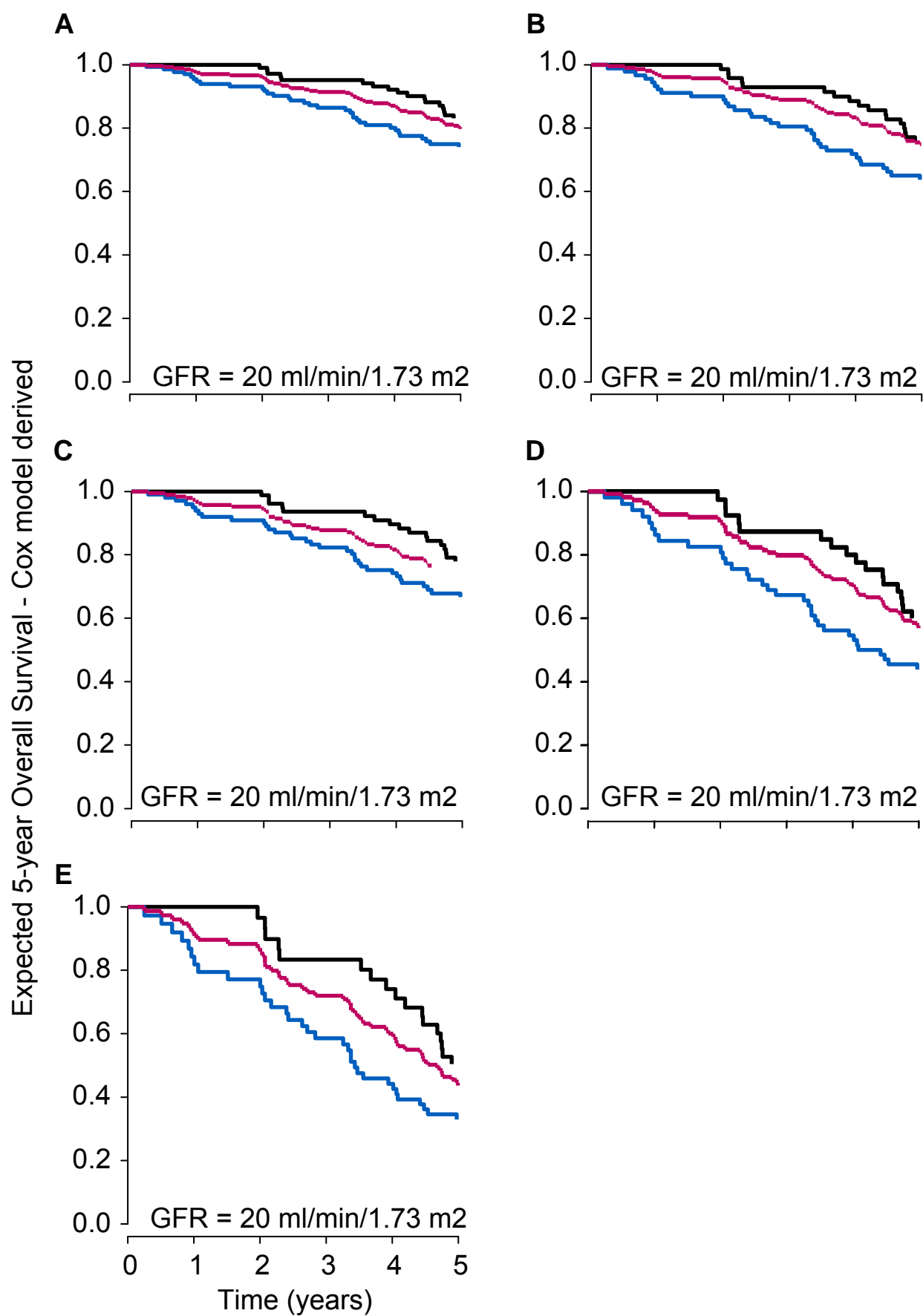


Figure S3, first part

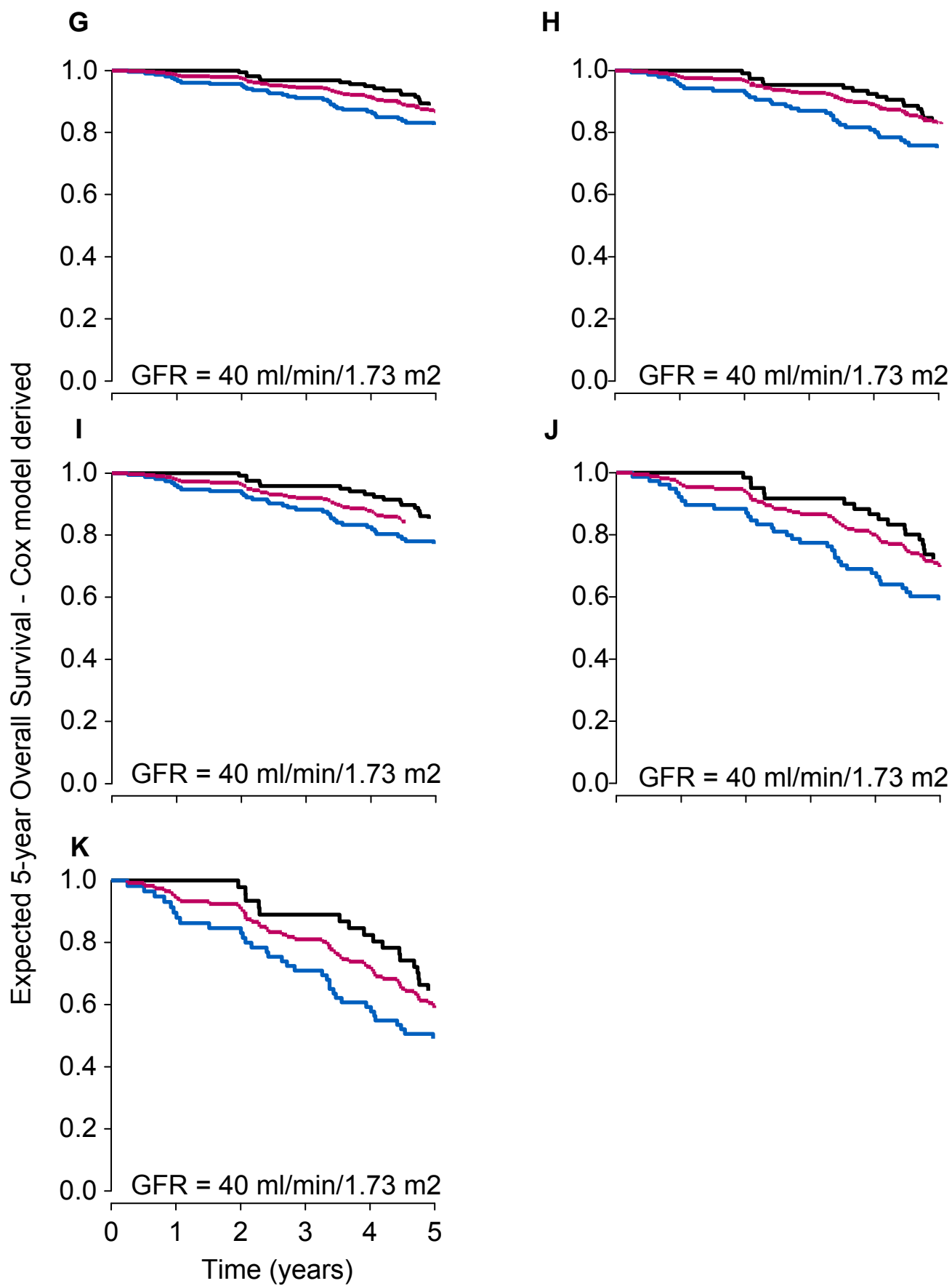


Figure S3, second part

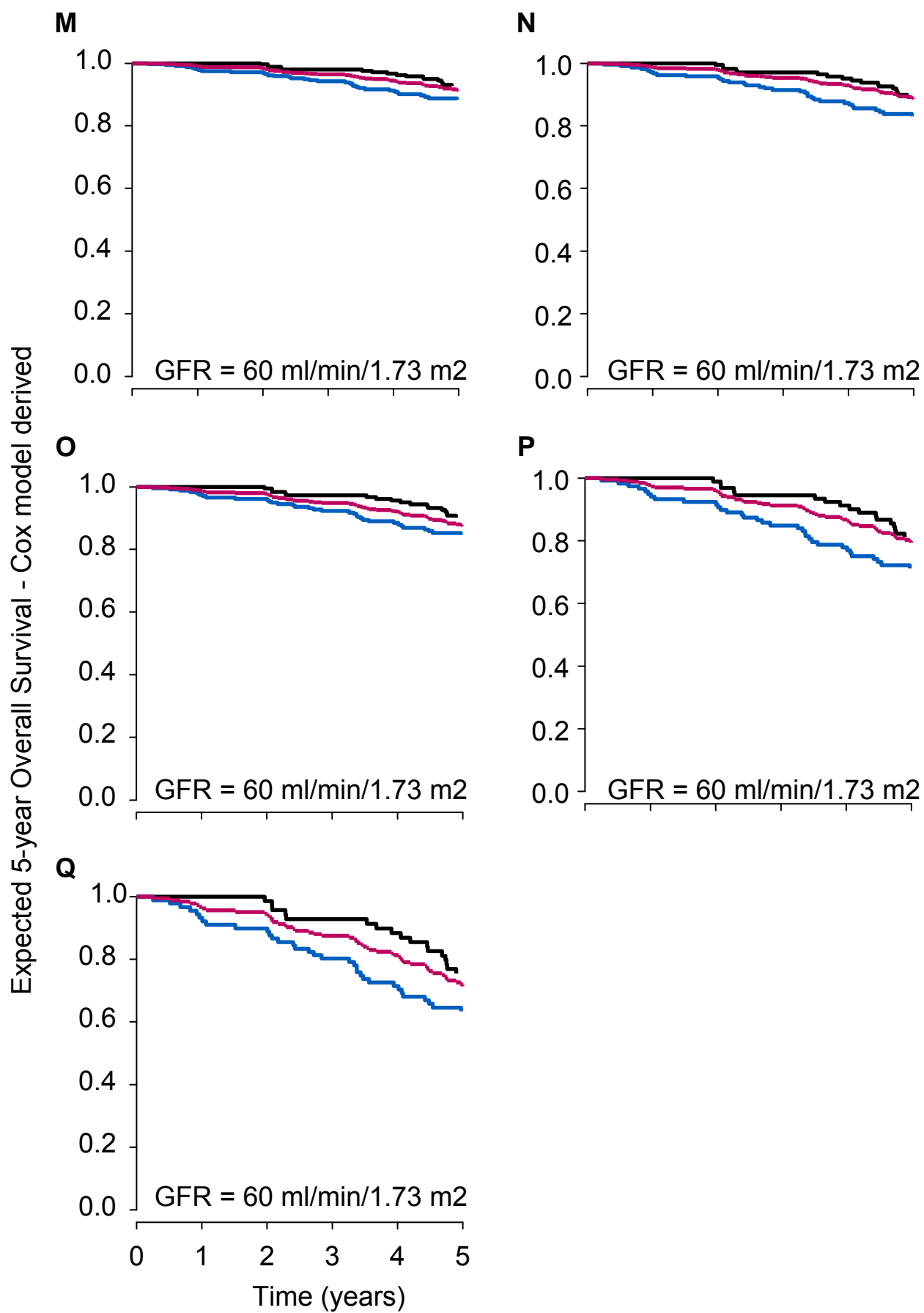


Figure S3, third part

Figure S3. Expected individual survival curves derived from the estimates of the covariates introduced in Cox proportional hazards Model 1 (red curves - CF-PWV not included in the model) and Model 3 (black and blue curves according to CF-PWV - CF-PWV included in the model). The hypothetical patients were defined as having all the following characteristics: age = 55 years, MBP = 110 mm Hg, and mGFR = 20 (A-E) or 40 (G-K) or 60 (M-Q) mL/min/1.73m². For Model 2 two subgroups were considered according to a stratification based on CF-PWV value, i.e., CF-PWV < 12 m/s (black curves) or CF-PWV > 12 m/s (blue curves). In addition, different situations were considered based on the presence of one or two of the cardiovascular risk factors included in the models which were significantly affecting the overall survival (history of cardiovascular event, active smoker, diabetes mellitus): (A, G, M) history of cardiovascular event only, (B, H, N) active smoker only, (C, I, O) diabetes mellitus only, (D, J, P) history of cardiovascular event and active smoker, or (E, K, Q) active smoker and diabetes mellitus.

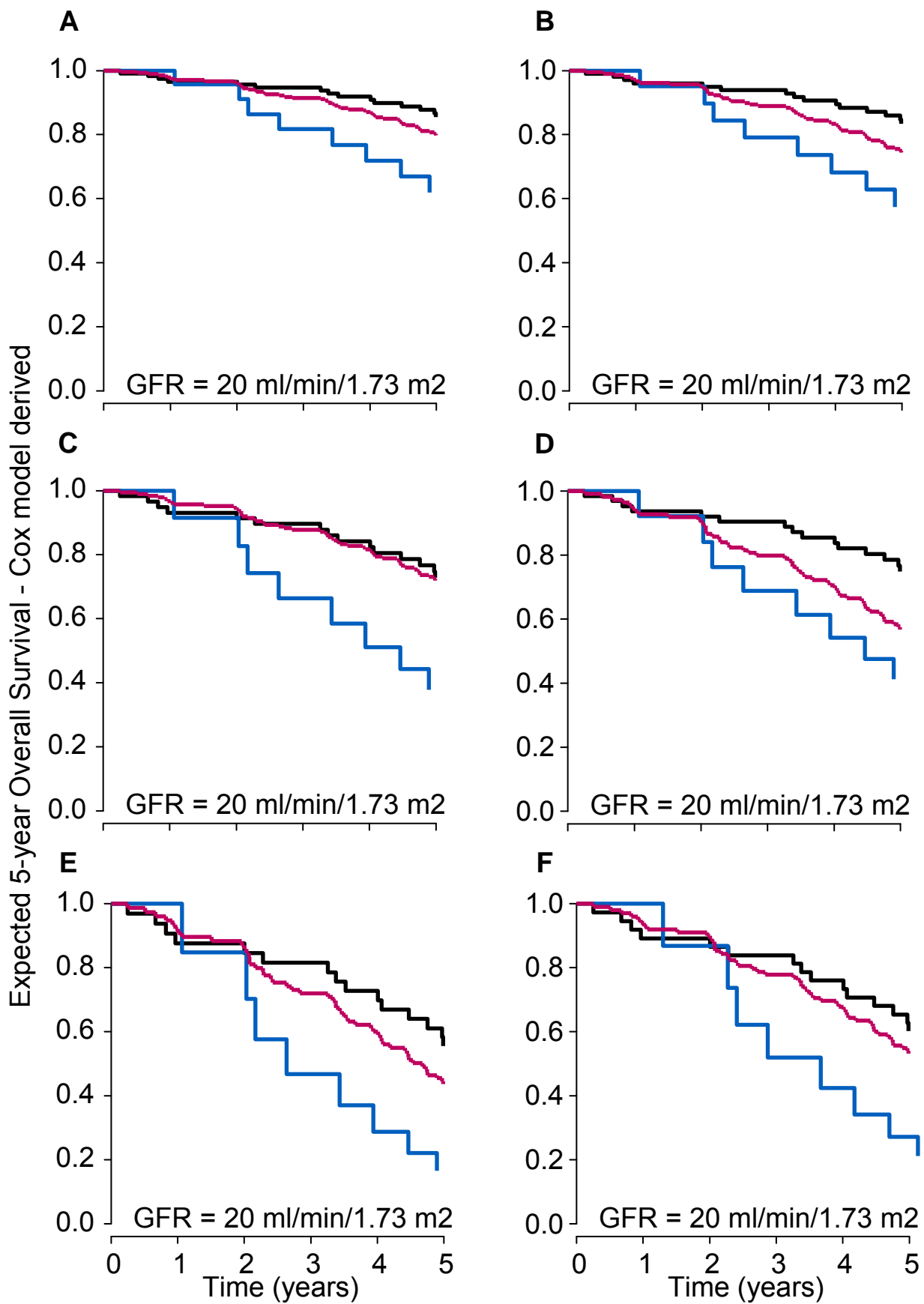


Figure S4, first part

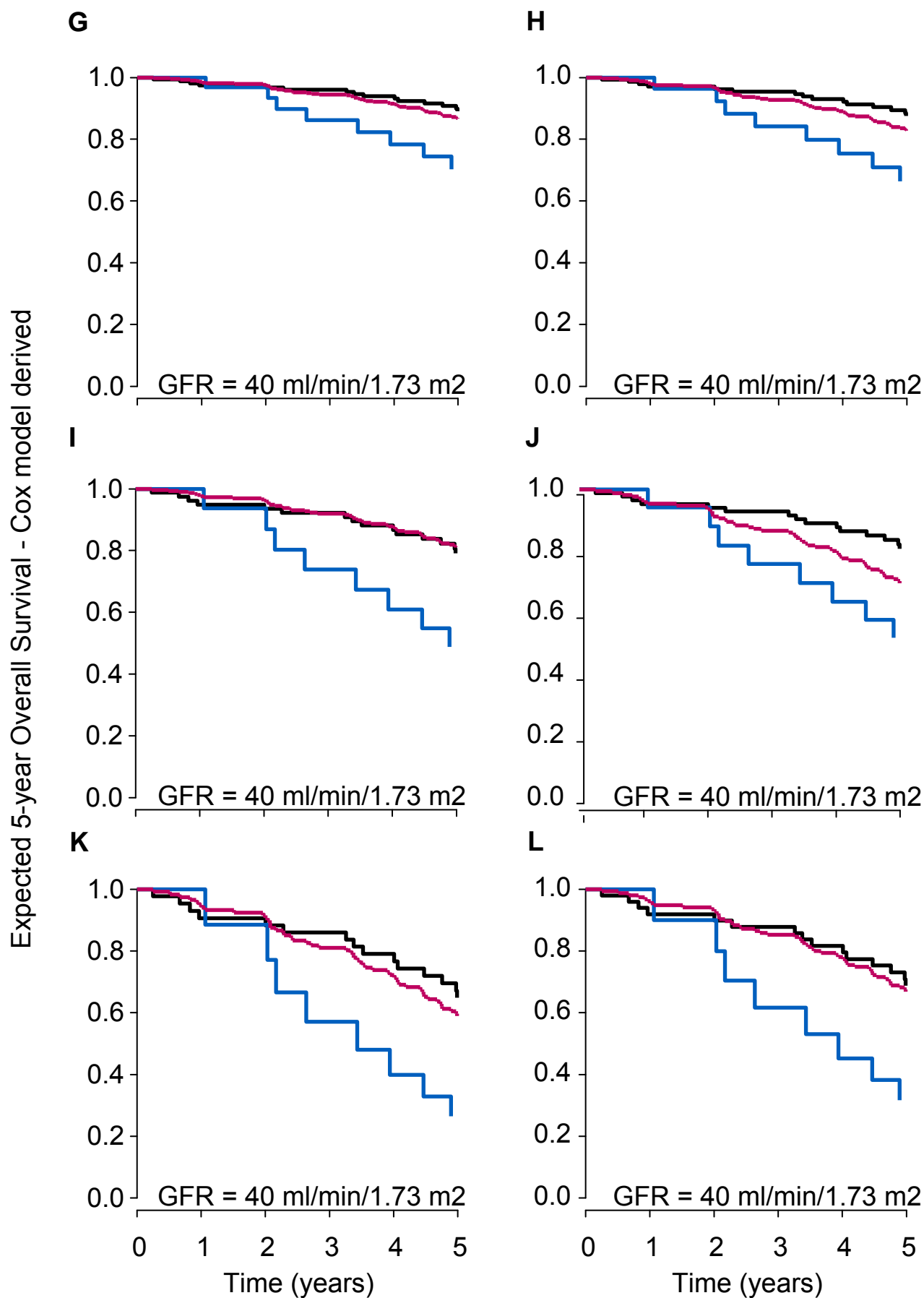


Figure S4, second part

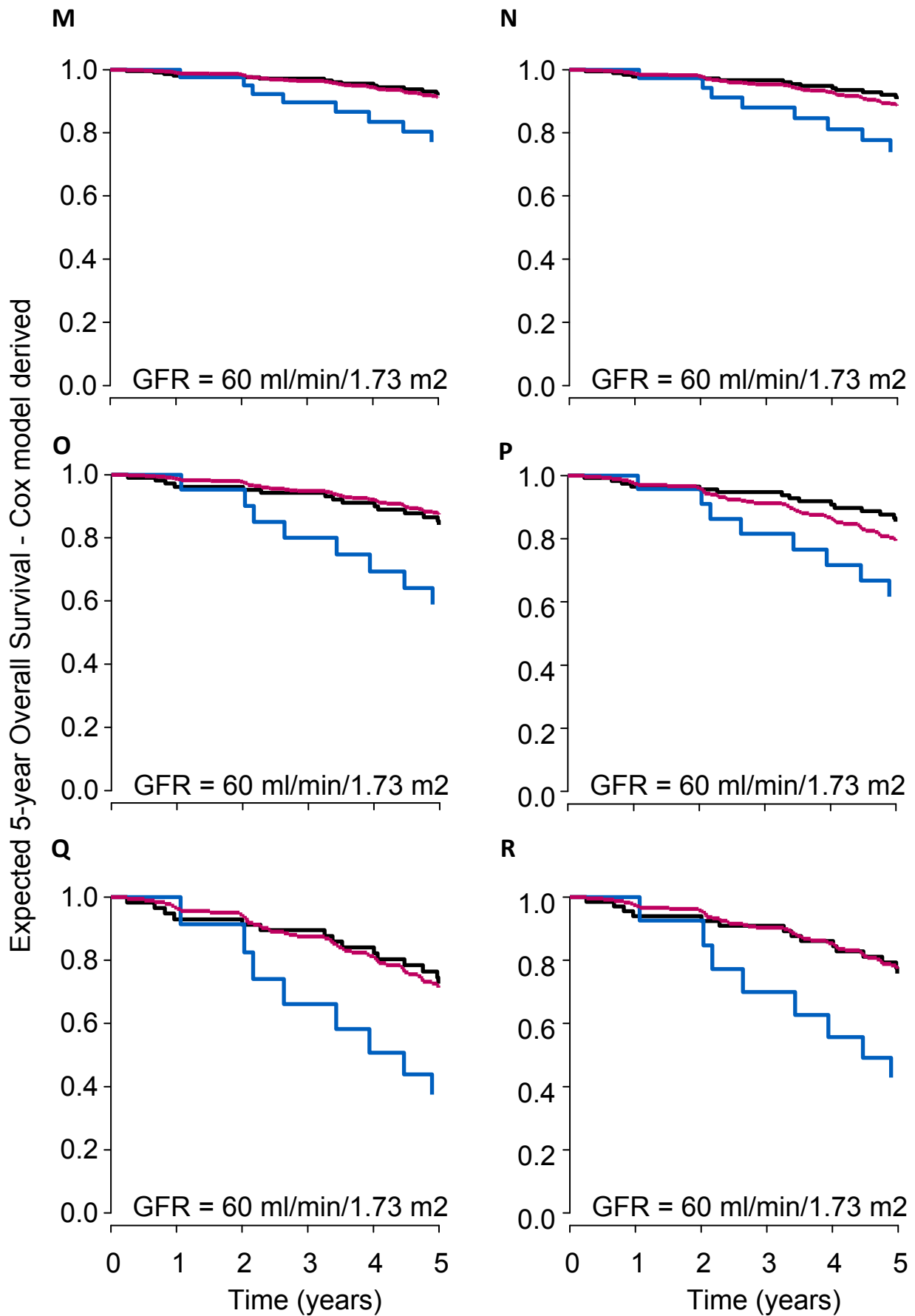


Figure S4, third part

Figure S4. Expected individual survival curves derived from the estimates of the covariates introduced in Cox proportional hazards Model 1 (red curves – carotid internal diameter not included in the model) and Model 3 (black and blue curves according to carotid internal diameter - carotid internal diameter included in the model). The hypothetical patients were defined as having all the following characteristics: age = 55 years, MBP = 110 mm Hg, and mGFR = 20 (A-F) or 40 (G-L) or 60 (M-P) mL/min/1.73m². For Model 3 two subgroups were considered according to a stratification based on carotid internal diameter value, i.e., carotid internal diameter < 7 mm (black curves) or carotid internal diameter > 7 mm (blue curves). In addition, different situations were considered based on the presence of one or two of the cardiovascular risk factors included in the models which were significantly affecting the overall survival (history of cardiovascular event, active smoker, diabetes mellitus): (A,G,M) history of cardiovascular event only, (B,H,N) active smoker only, (C,I,O) diabetes mellitus only, (D,J,P) history of cardiovascular event and active smoker, (E,K,Q) active smoker and diabetes mellitus, or (F,L,R) history of cardiovascular event and diabetes mellitus.

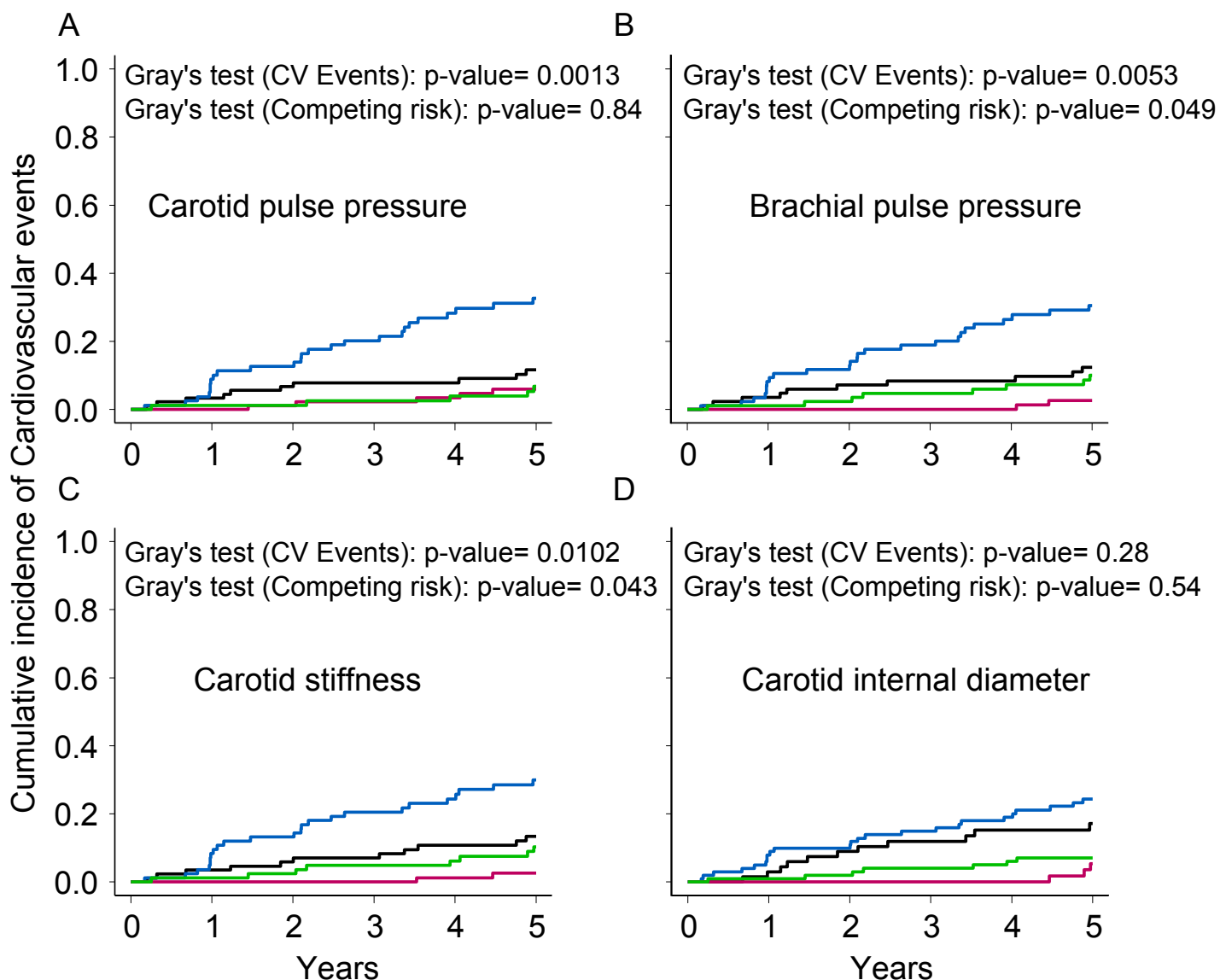


Figure S5. Cumulative incidence of lethal and non-lethal cardiovascular (CV) events according to (A) the levels of carotid pulse pressure (CPP), (B) brachial pulse pressure (BPP), (C) carotid stiffness (C. Stif.) and (D) carotid intima-media thickness (CMT). (A) The estimated cumulative incidence of lethal or non-lethal CV events for patients with CPP < 50 m/s (black line) was 12% versus 33% for those with CPP > 50 m/s (blue line). The estimated cumulative incidence of death unrelated to CV events (competing risk) for patients with CPP < 50 m/s (red line) was 6% versus 7% for those with CPP > 50 m/s (green line). (B) Estimated cumulative incidence of lethal or non-lethal CV events for patients with BPP < 60 m/s (black line) was 12% versus 31% for those with BPP > 60 m/s (blue line). The estimated cumulative incidence of death unrelated to CV events (competing risk) for patients with BPP < 60 m/s (red line) was 3% versus 10% for those with BPP > 60 m/s (green line). (C) The estimated cumulative incidence of lethal or non-lethal CV events for patients with carotid stiffness < 7 m/s (black line) was 13% versus 30% for those with carotid stiffness > 7 m/s (blue line). The estimated cumulative incidence of death unrelated to CV events (competing risk) for patients with carotid stiffness < 7 m/s (red line) was 3% versus 10% for those with carotid stiffness > 7 m/s (green line). (D) Estimated cumulative incidence of lethal or non-lethal CV events for patients with CMT < 720 micrometers (black line) was 17% versus 24% for those with CMT > 720 micrometers (blue line). The estimated cumulative incidence of death unrelated to CV events (competing risk) for patients with CMT < 720 μ m (red line) was 5% versus 7% for those with CMT > 720 μ m (green line).

Discussion de l'article 2 :

Cette étude démontre donc pour la première fois que les paramètres artériels sont prédictifs de la survie globale et cardiovasculaire, dans une population de sujets insuffisants rénaux n'ayant pas encore atteint le stade de la dialyse chronique.

La puissance de ces résultats vient du caractère prospectif de l'étude, de la taille de la population étudiée (n=439), de la durée du suivi (4.67 années en moyenne), des méthodes qui ont été utilisées pour la mesure de la fonction rénale (DFG isotopique) ainsi que pour l'exploration vasculaire (VOP et echotracking), qui sont considérées comme les méthodes de référence.

Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- La VOP carotido-fémorale est associée à la survie globale et la survenue d'évènements cardiovasculaires dans la MRC.

Concernant la valeur prédictive de la VOP sur la mortalité ou la morbidité cardiovasculaire des patients avant le stade de la dialyse chronique, les données sont rares et parcellaires. Dans l'étude de Chen et al (220), analysée ci-dessus, la VOP brachio-tibiale est associée à la survenue d'un critère composite associant mise en dialyse et décès du patient. Par contre, dans la publication de Smith et al (161) il apparaît que la VOP est directement et indépendamment associée à la mortalité globale des patients insuffisants rénaux inclus dans cette étude.

Dans notre étude, cette association reste significative même après ajustement sur la fonction rénale (DFG mesuré) ou sur les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (âge, pression artérielle systolique, diabète, tabagisme, antécédents cardiovasculaires). La valeur prédictive de la VOP dans notre étude est plus forte que celle qui a été décrite dans d'autres populations, comme par exemple chez le patient hypertendu (9) : alors que l'augmentation de VOP d'une valeur équivalente à 1DS équivaut à un OR de 1.22 chez l'hypertendu, la même variation augmente le risque CV d'un OR égale à 1.52 chez le patient insuffisant rénal non dialysé. Il est également intéressant de noter qu'une augmentation de la VOP égale à 1m/s chez le patient MRC augmente le risque de mortalité globale d'un OR égal à 1,22, alors que ce même risque relatif est de 1,15 chez le patient dialysé, d'après les études de l'équipe de Gérard London (13).

- Le remodelage carotidien, et notamment le diamètre interne carotidien est associé à la survie globale et la survenue d'évènements cardiovasculaires dans la MRC.

Cette constatation est une donnée tout à fait nouvelle et ouvrant la voie à de nouvelles hypothèses physiopathologiques dans la compréhension de la morbi-mortalité du sujet insuffisant rénal.

Ces données se surajoutent aux observations que nous avons rapportées dans l'article 1, témoignant du lien entre remodelage artériel et progression de la dysfonction rénale. On peut d'ailleurs souligner que pronostic rénal et pronostic vital ne sont probablement pas indépendants. Deux études récentes (227, 228) ont ainsi démontré que la vitesse de dégradation de la fonction rénale était associée au risque cardiovasculaire du sujet insuffisant rénal, de façon encore plus marquée que la fonction rénale de base.

- La fonction rénale et la protéinurie sont des facteurs de risque indépendants associés à la mortalité du patient insuffisant rénal

L'importance de la fonction rénale et de la protéinurie en tant que facteurs de risque cardiovasculaires non-traditionnels est aujourd'hui démontrée dans la population générale, ainsi que dans des populations à haut risque cardiovasculaire, comme chez le patient hypertendu ou diabétique (45-47). Dans une publication récente, il apparaît par exemple que la présence d'une dysfonction rénale pèse plus sur le risque coronarien que l'existence d'un diabète sucré (229). Cette corrélation a également été montrée dans des populations présentant une MRC, comme cela a été récemment publié dans une grande métaanalyse (223).

La notion de facteur de risque traditionnel repose en grande partie sur les résultats de l'étude de Framingham. Cette cohorte américaine de 5209 adultes caucasiens habitant dans une banlieue de Boston a été initiée en 1948, avec un suivi prospectif de plusieurs décennies. Elle a permis d'établir, en 1976, un premier score pronostic cardiovasculaire, incorporant l'âge, le sexe, le tabagisme, la pression artérielle systolique, le cholestérol total, l'HVG électrique, le diabète sucré. Par la suite ce score a évolué, avec l'inclusion d'autres paramètres, comme le HDL-cholestérol et il a été validé dans diverses populations, en donnant le risque de survenue d'un épisode cardiovasculaire majeur dans les 10 ans. Il est désormais utilisé pour dépister des populations à haut risque mais aussi pour établir des stratégies thérapeutiques, telles la prescription d'une statine.

Weiner (49) a tenté d'utiliser la formule de Framingham pour prédire les évènements cardiovasculaires (infarctus myocardique et mortalité coronarienne), dans une cohorte de patients MRC (stades 3 ou 4 de la classification CKD), en utilisant les données de deux

grandes études, ARIC et CHS. Or il apparaît, dans cette étude, que le score de Framingham sous-évalue le risque coronarien chez le patient insuffisant rénal, posant la question de l'addition de marqueurs supplémentaires dans cette équation, reflétant notamment la fonction rénale et la protéinurie. Or, l'adjonction de paramètres utilisés - ou facilement utilisables - en pratique clinique, tels que le DFG estimé, la cystatine (reflet de la filtration glomérulaire) ou le ratio albuminurie/créatininurie, n'améliore que de façon assez modeste la valeur prédictive des scores traditionnels (230, 231). Ceci démontre bien l'intérêt que revêt la caractérisation de nouveaux marqueurs biologiques pour identifier les patients insuffisants rénaux les plus exposés au risque cardiovasculaire.

- L'adjonction de la VOP permet d'améliorer un score prédisant la mortalité globale et incluant les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, la protéinurie et le DFG mesuré.

Contrairement aux tentatives d'implémentation du score de Framingham par l'addition du eDFG et de la protéinurie, nous montrons dans cette étude que l'adjonction de la VOP carotido-fémorale permet d'améliorer significativement la valeur prédictive d'un score intégrant âge, pression artérielle systolique et diastolique, antécédents cardiovasculaires, diabète sucré, dyslipidémie, tabagisme, DFG mesuré et ratio albuminurie/créatininurie. Ainsi le NRI (net reclassification index), qui mesure les proportions des patients (avec ou sans survenue d'événement) passant de la catégorie « risque moyen » à la catégorie « risque élevé » ou « risque faible » (232), est ici à 29%, ce qui montre bien le pouvoir discriminant donné à ce score par la VOP. Un score pronostique est d'autant plus utile qu'il permet de classer le maximum de patients dans les catégories à haut ou à faible risque (et le minimum dans la catégorie risque intermédiaire), car c'est justement dans ces catégories qu'on peut le plus facilement décider des stratégies thérapeutiques préventives qui vont diminuer la morbi-mortalité.

Le seul autre marqueur ayant amélioré de façon comparable la valeur prédictive du score de Framingham est le score calcique coronaire. Dans la cohorte MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), l'addition du score calcique coronaire au score de Framingham a permis de re-classifier 23% des patients avec événement cardiovasculaire dans la catégorie « haut risque » et 13% des patients sans événement cardiovasculaire dans la catégorie « faible risque », ce qui équivaut à un NRI total de 23% (230, 233).

Or la mesure du score calcique est une méthode plus compliquée, irradiante et plus coûteuse que la mesure de la VOP. L'utilisation de la VOP en pratique quotidienne, à la fois comme marqueur mais aussi comme cible thérapeutique mérite donc d'être analysée à large échelle, notamment dans des populations à haut risque cardiovasculaire comme le sujet insuffisant rénal.

4.3 AMELIORATION DE LA RIGIDITE AORTIQUE APRES TRANSPLANTATION RENALE (ARTICLE 3)

Avant la publication de cette étude, les données concernant l'évolution de la rigidité artérielle au décours de la transplantation rénale étaient assez éparses. Des données indirectes laissaient supposer une amélioration ou une stabilisation des paramètres vasculaires après transplantation :

- d'une part le pronostic cardiovasculaire des sujets en insuffisance rénale terminale (dialysés) s'améliore après la greffe (165)
- d'autre part, des données obtenues chez le patient insuffisant rénal non dialysé montraient que la rigidité artérielle était corrélée au DFG (151), suggérant ainsi que la récupération d'une fonction rénale utile grâce à la transplantation, pourrait avoir un effet bénéfique sur la fonction artérielle du receveur.

Néanmoins, la preuve de la réversibilité du processus de vieillissement artériel accéléré ne reposait que sur deux petites séries prospectives (199, 200), étudiant respectivement 20 et 36 patients avant et après la greffe. L'interprétation de ces 2 études pilotes était complexe, puisque les auteurs de retrouvaient pas d'amélioration de la VOP carotido-fémorale à M12 chez les patients greffés avec un rein cadavérique alors qu'ils notaient une modification significative chez les 20 patients bénéficiant d'une greffe avec donneur apparenté. Les quelques grandes études publiées à l'époque et s'intéressant aux modifications artérielles en post-transplantation étaient des études transversales (201, 202, 204), qui ne permettaient pas de juger de l'évolution prospective de ce paramètre après la greffe.

C'est dans ce contexte que nous avons débuté la première étude prospective de la rigidité artérielle, réalisée chez les patients transplantés dans le Service de Néphrologie de l'Hôpital Foch (Suresnes). Le but de cette étude initiale était de décrire l'évolution de ce paramètre artériel durant la première année post-greffe et de déterminer quels sont les paramètres qui influencent cette évolution.

L'article présenté ci-dessous et intitulé «**Aortic Stiffness of Kidney Transplant Recipients Correlates with Donor Age** » est le fruit de ce premier travail.

Aortic Stiffness of Kidney Transplant Recipients Correlates with Donor Age

Michel Delahousse,* Michel Chaignon,* Laurent Mesnard,[†] Pierre Boutouyrie,[‡] Michel E. Safar,[§] Thierry Lebreton,^{||} Myriam Pastural-Thaumat,* Leila Tricot,* Anne Kolko-Labadens,* Alexandre Karras,* and Jean-Philippe Haymann[†]

Departments of *Nephrology and Transplantation and ^{||}Urology, Foch Hospital, Suresnes, and [†]Department of Physiology, AP-HP, Tenon Hospital, and INSERM U702, Université Pierre et Marie Curie-Paris6, [‡]Department of Pharmacology, AP-HP, Georges Pompidou European Hospital, and INSERM U652, Université Paris-Descartes, and [§]Center of Diagnostic, AP-HP, Hotel-Dieu and Université Paris-Descartes, Paris, France

ABSTRACT

Increased aortic stiffness is a major factor responsible for the high cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease, but the impact of kidney transplantation on recipient aortic stiffness remains poorly defined. The use of expanded-criteria kidney donors is associated with decreased recipient survival compared with the use of standard-criteria donors, although the underlying mechanisms are incompletely understood. It was hypothesized that donor characteristics may affect recipient aortic stiffness, which may contribute to cardiovascular mortality in these patients. Aortic stiffness was evaluated by measurement of carotid-femoral pulse wave velocity in 74 cadaveric kidney recipients at 3 and 12 mo after transplantation. At 3 mo, aortic stiffness was associated exclusively with recipient-related factors: Age, gender, and mean BP. At 12 mo, age of the donor kidney emerged as an additional determinant. The change in aortic stiffness between 3 and 12 mo strongly correlated with donor age; stiffness improved in recipients of young kidneys (first tertile of donor age) and worsened in recipients of older kidneys (upper tertile of donor age). At 12 mo, the carotid-femoral pulse wave velocity was >1 m/s higher in recipients of the oldest kidneys than in the recipients of younger kidneys. The association between donor age and aortic stiffness was independent of recipient age, gender, mean BP, pretransplantation dialysis duration, conventional cardiovascular risk factors, medication, posttransplantation events, and GFR. These results demonstrate that the impact of kidney transplantation on recipient aortic stiffness is dependent on donor age and suggest that ongoing damage to large arteries might contribute to the mechanism underlying the association of old-donor kidneys and increased cardiovascular mortality.

J Am Soc Nephrol 19: 798–805, 2008. doi: 10.1681/ASN.2007060634

Successful renal transplantation confers significant survival advantage compared with dialysis.¹ An important component of this benefit is long-term reduction of cardiovascular (CV) progression and mortality.² Nonetheless, the annual risk for CV death in transplant recipients remains 50-fold higher than in the general population.³ Premature CV death with a functioning graft is one of the leading factors in reducing long-term graft survival overall. Thus, reduction in CV mortality would dramatically improve long-term results of kidney transplantation.

Large-artery damage is one of the most important factors responsible for the high prevalence of

Received June 1, 2007. Accepted November 7, 2007.

Published online ahead of print. Publication date available at www.jasn.org.

Correspondence: Dr. Michel Delahousse, Department of Nephrology and Transplantation, Foch Hospital, Suresnes, France. Phone: 01-46-25-21-40; Fax: 01-46-25-28-79; E-mail: michel.delahousse@hopital-foch.org

Copyright © 2008 by the American Society of Nephrology

CV disease in renal patients.⁴ Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), a direct, noninvasive, and reproducible method for estimating aortic stiffness,⁵ offers a means of investigating these large-artery changes. PWV has shown an independent predictive value for total and CV mortality, in populations both with high^{6–8} and with low CV risk.^{9–13} In patients with ESRD, PWV provides discriminative prognostic power above and beyond conventional CV risk factors.^{6,7} In transplant patients, increased stiffness of the common carotid artery predicts the occurrence of CV events.¹⁴ More recently, recipient PWV was associated with the combined end point of doubling plasma creatinine and CV events.¹⁵

The impact of kidney transplantation on recipient aortic stiffness remains poorly defined. Short-term improvement after living-donor kidney transplantation¹⁶ and no change at 1 yr after cadaveric-kidney transplantation¹⁷ have been described. With the growing shortage of organs, expanded-criteria-donor (ECD) kidneys are increasingly used for transplantation. ECD transplantation has been associated with decreased patient survival when compared with standard-criteria donors.¹⁸ The underlying mechanisms are incompletely understood. Taking into account the current large heterogeneity of donor characteristics, we set out to reevaluate the impact of kidney transplantation on recipient aortic stiffness. In particular, we hypothesized that certain donor characteristics could independently affect recipient aortic stiffness. To investigate this hypothesis, we measured PWV in the short-term, at 3 mo after transplantation, and in the stable state at 1 yr in a contemporary cohort of recipients of a first cadaveric kidney transplant.

RESULTS

Study Population Characteristics and Main Posttransplantation Events

Baseline characteristics of the study population according to tertiles of donor age are presented in Table 1. Donor age range was 17 to 70 yr with a mean of 45.5 ± 15.9 yr. Fifteen (20.3%) donors fulfilled the ECD definition criteria (donor age ≥ 60 yr, or 50 to 59 yr with at least two of the following conditions: Cerebrovascular cause of death, history of hypertension, and serum creatinine $>130 \mu\text{mol/L}$). All of them fell in tertile 3, which was thus composed of 65% ECD. Other demographic characteristics, pretransplantation dialysis duration, and CV risk factors did not differ significantly among groups. The occurrence of biopsy-proven acute rejection and new-onset diabetes within the first year were similar in the three groups.

Medication

The immunosuppressive regimen consisted of a calcineurin inhibitor (CNI), mycophenolate mofetil, and steroids in all patients. The type of CNI, the different classes of antihypertensive medications, and the use of statins were similar in the various tertiles, at 3 and 12 mo (Table 2).

Renal Function Estimates and Hemodynamic Parameters

At 3 mo, all patients could be classified as having stage 1 ($n = 34$) or stage 2 ($n = 40$) chronic kidney disease (CKD) with a mean estimated GFR (eGFR) of 65 ± 18 ml/min per 1.73 m^2 . At 12 mo, all patients but one could be classified as having stage 1 ($n = 44$) or stage 2 ($n = 29$) with a mean eGFR of 68 ± 22 ml/min per 1.73 m^2 .

Table 1. Baseline characteristics of the study population and main posttransplantation events, according to tertiles of donor age^a

Characteristic	Donor Age (yr; $n = 74$)			P
	<41 ($n = 24$)	41 to 53 ($n = 27$)	>53 ($n = 23$)	
Donor age (yr; mean \pm SD)	28.3 ± 7.9	48.1 ± 7.4	59.6 ± 5.3	0.000
ECD (%)	0	0	65.2	
Demographics				
recipient age (yr; mean \pm SD)	46 ± 12	47 ± 12	50 ± 8	0.431
recipient gender (M/F)	13/11	13/14	13/10	0.827
pretransplantation dialysis time (mo; mean \pm SD)	29 ± 20	37 ± 32	33 ± 28	0.536
CV risk factors				
previous diabetes (%)	4.2	11.1	8.7	0.658
hypertension (%)	87.5	88.9	82.6	0.798
current smoking (%)	20.8	11.1	21.7	0.595
dyslipidemia (%)	50.0	48.1	65.2	0.429
previous CVD (%)	4.2	3.7	13.0	0.350
BMI (kg/m^2 ; mean \pm SD)	23 ± 3	22 ± 4	22 ± 4	0.394
Main posttransplantation events				
BPAR (%)	16.6	22.2	13.0	0.690
NOD (%)	21.7	22.2	21.7	0.982

^aBMI, body mass index; BPAR, biopsy-proven acute rejection; CVD, CV disease; NOD, new-onset diabetes.

Table 2. Medication according to tertiles of donor age^a

Medication	Donor Age (yr; %; n = 74)			P
	<41 (n = 24)	41 to 53 (n = 27)	>53 (n = 23)	
Immunosuppressive agents				
cyclosporin A	25.0	14.8	26.1	0.197
tacrolimus	75.0	85.2	73.9	0.557
MMF	100.0	100.0	100.0	NS
steroids	100.0	100.0	100.0	NS
BP- and lipid-lowering agents				
ACEI/ARB				
3 mo	26.1	17.9	17.4	0.705
12 mo	54.2	51.9	69.6	0.401
CCB				
3 mo	45.8	51.9	65.2	0.428
12 mo	50.0	51.9	65.2	0.517
BB				
3 mo	45.8	55.6	60.9	0.673
12 mo	54.2	33.3	56.5	0.187
diuretics				
3 mo	4.2	3.7	4.3	0.991
12 mo	16.7	18.5	13.0	0.870
statins				
3 mo	37.5	25.9	26.1	0.492
12 mo	41.7	29.6	52.2	0.367

^aACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers; BB, β blockers; CCB, calcium channel blockers; MMF, mycophenolate mofetil.

Not surprising, eGFR tended to be lower and proteinuria higher in recipients of the oldest kidneys (upper tertile). Over the entire cohort, we observed a negative correlation between donor age and eGFR, both at 3 mo ($R = -0.323$, $P = 0.005$) and at 12 mo ($R = -0.393$, $P = 0.001$).

At 3 mo, PWV values differed only slightly among groups ($P = 0.039$). At 12 mo, intergroup comparison was highly significant ($P = 0.007$), with PWV being >1 m/s higher in the upper tertile of donor age compared with other recipients (Table 3).

Multiple Linear Regression Analysis

PWV According to Donor Age.

At 3 mo, PWV was associated exclusively with recipient-related factors: Age, mean BP (MBP), and gender. The association with previous diabetes and current smoking did not reach statistical significance ($P = 0.057$ and $P = 0.115$, respectively). PWV was not associated with donor age, in either univariate ($P = 0.235$) or multivariate analysis ($P = 0.566$; data not shown).

At 12 mo, PWV was associated with the same three recipient characteristics. In addition, donor age emerged as a significant determinant of PWV, both in univariate analysis ($R = 0.336$, $P = 0.004$) and after adjustment for recipient age, gender, and MBP ($P = 0.011$). The association between 12-mo PWV and 12-mo eGFR did not reach statistical significance ($R = -0.205$, $P = 0.080$). The strength of the association between donor age and 12-mo PWV was slightly lowered after further adjustment for eGFR and current smoking but remained significant ($P = 0.03$ and $P = 0.025$, respectively). The association was not affected after further adjustment for pretransplantation dialysis duration, acute rejection, new-onset diabetes, other CV risk factors, or medications (Table 4).

Figure 1 displays the relationship between donor age and 12-mo PWV after adjustment for recipient-related parameters and provides an estimate of the independent quantitative impact of donor age on recipient aortic stiffness. Adjusted PWV differed >1 m/s between the two extreme tertiles of donor age ($P = 0.001$).

PWV Change between 3 and 12 Mo According to Donor Age.

PWV change between 3 and 12 mo (Δ PWV) was highly variable from patient to patient: PWV increased $>.5$ m/s in 17 (22%) patients and decreased >0.5 m/s in 17 (22%) patients. Over the entire population, mean PWV did not change significantly (data not shown).

In linear regression analysis, individual Δ PWV was associated with concurrent MBP change and recipient age. In addition, it was strongly associated with donor age. This association was highly significant, both in univariate analysis ($P = 0.007$) and after adjustment for recipient age and concurrent MBP

Table 3. Renal and hemodynamic parameters according to tertiles of donor age

Parameter	Donor Age (yr; Mean \pm SD; n = 74)			P
	<41 (n = 24)	41 to 53 (n = 27)	>53 (n = 23)	
Renal function estimates				
3-mo eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	70 \pm 19	68 \pm 11	60 \pm 19	0.126
3-mo proteinuria (g/d)	0.17 \pm 0.19	0.18 \pm 0.16	0.34 \pm 0.61	0.261
12-mo eGFR (ml/min per 1.73 m ²)	76 \pm 22	68 \pm 25	61 \pm 14	0.063
12-mo proteinuria (g/d)	0.14 \pm 0.09	0.23 \pm 0.22	0.34 \pm 0.47	0.102
Hemodynamic parameters				
3-mo PWV (m/s)	9.43 \pm 1.48	8.79 \pm 1.37	9.97 \pm 1.70	0.039
3-mo MBP (mmHg)	93 \pm 10	95 \pm 10	94 \pm 11	0.837
12-mo PWV (m/s)	9.00 \pm 1.62	8.86 \pm 1.26	10.25 \pm 1.98	0.007
12-mo MBP (mmHg)	92 \pm 9	93 \pm 9	93 \pm 11	0.897

Table 4. 12-Month carotid-femoral PWV according to donor age^a

Model	R ² (%)	B	95% CI	P
Univariate analysis	11.3	0.0416	0.014 to 0.069	0.004
Multivariate analysis				
M = recipient age + MBP + gender	47.3	0.0289	0.007 to 0.051	0.011
Renal parameters				
M + eGFR	47.5	0.0263	0.002 to 0.050	0.030
M + proteinuria	47.1	0.0353	0.011 to 0.060	0.005
M + acute rejection	47.5	0.0247	0.007 to 0.052	0.010
M + pretransplantation dialysis time	47.5	0.0296	0.007 to 0.052	0.010
CV risk factors				
M + current smoking	49.8	0.0261	0.003 to 0.049	0.025
M + diabetes	51.3	0.0354	0.013 to 0.058	0.002
M + previous CVD	48.1	0.0324	0.009 to 0.056	0.008
M + dyslipidemia	47.3	0.0356	0.012 to 0.059	0.012
M + NOD	49.8	0.0244	0.007 to 0.042	0.008
Medications				
M + ACEI/ARB	47.3	0.0285	0.006 to 0.051	0.013
M + CCB	49.7	0.0372	0.013 to 0.062	0.004
M + BB	50.0	0.0337	0.011 to 0.057	0.005
M + diuretics	47.6	0.0347	0.012 to 0.057	0.003
M + statins	48.3	0.0292	0.007 to 0.052	0.011

^aData are standardized regression coefficients (B) and their 95% confidence intervals (CI) for the association of donor age and PWV.

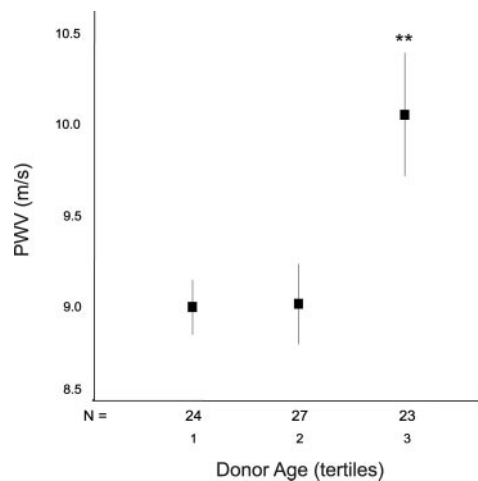


Figure 1. Carotid-femoral PWV at 12 mo according to tertiles of donor age. PWV is adjusted for recipient age, gender, and MBP; data are means \pm SEM. ANOVA: $P = 0.005$; *post hoc* analysis: Tertile 3 versus 2, $P = 0.014$; tertile 3 versus 1, $P = 0.011$. **Tertile 3 versus collapsed tertiles 1 + 2, $P = 0.001$. Tertiles of donor age: 1 = 17 to 41 yr; 2 = 41 to 53 yr; 3 = 53 to 70 yr.

change ($P = 0.003$). After adjustment for MBP, donor age contributed to most of the variance of Δ PWV. This association was not affected after further adjustment for eGFR and other potential confounders (Table 5).

The graded impact of donor age on the MBP-independent component of Δ PWV is shown in Figure 2. MBP-adjusted

Table 5. Δ PWV according to donor age^a

Model	R ² (%)	B	95% CI	P
Univariate analysis	5.9	0.0258	0.007 to 0.044	0.007
Multivariate analysis				
M = recipient age + Δ MBP	57.1	0.0195	0.007 to 0.032	0.003
Renal parameters				
M + Δ eGFR	57.4	0.0259	0.009 to 0.036	0.002
M + proteinuria	62.3	0.0239	0.011 to 0.037	0.000
M + acute rejection	57.1	0.0197	0.007 to 0.033	0.003
M + pretransplantation dialysis time	57.1	0.0240	0.011 to 0.037	0.000
CV risk factors				
M + current smoking	57.7	0.0189	0.006 to 0.032	0.005
M + diabetes	59.2	0.0216	0.009 to 0.035	0.001
M + previous CVD	57.3	0.0212	0.008 to 0.035	0.002
M + dyslipidemia	59.8	0.0213	0.008 to 0.034	0.001
M + NOD	59.6	0.0239	0.011 to 0.037	0.000
Medications				
M + ACEI/ARB	57.3	0.0200	0.007 to 0.033	0.003
M + CCB	62.9	0.0192	0.006 to 0.032	0.005
M + BB	64.3	0.0273	0.015 to 0.040	0.000
M + diuretics	63.9	0.0299	0.014 to 0.039	0.000
M + statins	58.0	0.0186	0.006 to 0.031	0.005

^aData are standardized regression coefficients (B) and their 95% CI for the association of donor age and Δ PWV.

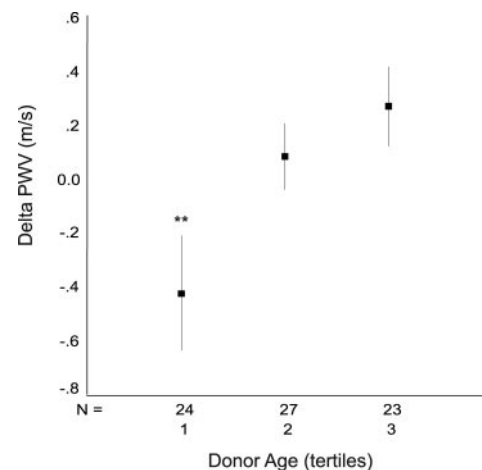


Figure 2. Δ PWV between 3 and 12 mo according to tertiles of donor age. Δ PWV is adjusted for concurrent MBP change; data are means \pm SEM. ANOVA: $P = 0.014$; *post hoc* analysis: Tertile 3 versus 1, $P = 0.015$; tertile 2 versus 1, $P = 0.093$. Tertiles of donor age: 1 = 17 to 41 yr; 2 = 41 to 53 yr; 3 = 53 to 70 yr. **Tertile 3 versus Tertile 1.

PWV decreased 0.43 m/s between 3 and 12 mo in recipients of young-donor kidneys (lower tertile of donor age; $P = 0.028$). In contrast, PWV increased in recipients of old-donor kidneys (upper tertile of donor age; $P = 0.022$).

DISCUSSION

In this longitudinal study, we found an independent association between donor age and kidney recipient aortic stiffness at

1 yr after transplantation. Whereas recipient PWV was associated exclusively with classical recipient-related parameters in the short term, 3 mo after transplantation, donor age emerged as an independent determinant of aortic stiffness at 1 yr. Aortic stiffness change within the first year was strongly and independently related to donor age. Aortic stiffness improved in recipients of young-donor kidneys, whereas it worsened in recipients of old-donor kidneys. As a result, after adjustment for recipient characteristics, PWV at 1 yr was >1 m/s higher in recipients of old-donor kidneys compared with other patients.

Few studies have evaluated the determinants of aortic stiffness in stable-state kidney recipients. In a recent cross-sectional study, Kneifel *et al.*¹⁹ found that kidney-recipient arterial stiffness, as evaluated by means of applanation tonometry at a mean of 17 mo after transplantation, was independently associated with allograft function and donor age. Our study not only confirms this result but also provides a direct estimate of central arterial stiffness through the generally accepted “gold standard” PWV⁵ and comprehensively adjusts for potential confounders within the framework of a longitudinal design.

We found that donor age was a significant determinant of individual PWV change within the first year after transplantation. To the best of our knowledge, there are only two published studies with serial assessment of PWV after kidney transplantation. One study showed a short-term improvement at 3 mo¹⁶ in living-donor kidney recipients and the second study showed no change at 1 yr in deceased-donor kidney recipients¹⁷ when PWV was adjusted for MBP. The two studies each had only a small number of patients and did not assess the determinants of individual arterial stiffness change. PWV change with time must always be interpreted in light of concurrent MBP change, because, in addition to structural elements within the arterial wall and vascular smooth muscle tone, aortic stiffness is related to distending pressure.²⁰ In our study, after adjustment for MBP, Δ PWV was strongly and primarily associated with donor age. This association was not affected after further adjustment for potential confounders such as recipient age, pretransplantation dialysis duration, conventional CV risk factors, allograft function estimates, and medications; therefore, this result is a strong indication of an influence of donor age on the arterial wall. In this respect, the contrasting isobaric change in PWV in the two extreme tertiles of donor age is striking. It shows for the first time that the mechanical properties of large arteries can improve after cadaveric-kidney transplantation. Furthermore, this result indicates that, at least within the first year, the benefit of kidney transplantation on the arterial wall seems to be mainly determined by donor age, excluding recipients of oldest donor kidneys.

One-year adjusted PWV was >1 m/s higher in recipients of old-donor kidneys compared with other patients. A 1-m/s increase in PWV is expected to increase CV mortality by 5% in patients with low CV risk^{12,13} and total mortality as much as 39% in patients with high CV risk and ESRD.⁶ Although ECD transplantation confers survival advantage compared with re-

maining on dialysis,^{21,22} it has been associated with decreased patient survival when compared with standard-criteria donors.¹⁸ The underlying mechanisms of this association are unknown. With stiffening of large arteries, the reflected pressure wave reaches the heart in systole instead of diastole, potentially causing both increased cardiac afterload and reduced coronary filling.²⁰ We propose that ongoing damage to large arteries or lack of improvement of arterial mechanical properties in recipients of old-donor kidneys could be a significant mechanism linking ECD transplantation, CV events, and lower recipient survival.

The clinical relevance of this hypothesis is emphasized by the recent demonstration that certain treatment options, such as high dosages of angiotensin-converting enzyme inhibitors, can improve arterial stiffness independent of concurrent MBP change.^{23,24} It would seem that both arterial stiffness and MBP must be reduced in renal patients: A previous study, in which a reduction in BP without any concomitant reduction in arterial stiffness, was associated with an adverse outcome.²⁵ In the context of organ shortage, ECD kidneys currently account for 15 to 20% of deceased-donor kidneys transplanted.¹⁸ We suggest that the simple assessment of aortic stiffness could be a precious tool for identifying patients with increasing CV risk within the first year, enabling targeted interventions. Data to confirm the benefit of such strategy are required.

Despite a negative correlation between donor age and eGFR, the association between allograft function and PWV did not reach statistical significance. Allograft function was good in our cohort. Although the relationship between severe reduction of GFR and aortic stiffness is well documented,²⁶ there is a lack of concordance in results in patients with mild to moderate renal insufficiency.^{27–29} Importantly, in this study the associations between donor age and 12-mo PWV, as well as between donor age and Δ PWV, were not affected after adjustment for allograft function.

This finding raises an intriguing question concerning GFR-independent mechanisms that possibly relate donor age to recipient aortic stiffness. In the context of transplantation, both immunologic and nonimmunologic characteristics of old-donor kidneys must be considered. Old-donor kidneys have been shown to intensify the early immune response.³⁰ Immunologic changes induced by the presence of a graft might be observed, thickening the intima and obliterating the vasa vasorum of the recipient aorta, as previously reported in cardiac transplants.³¹ In this study, the upper tertile of donor age group was composed of 65% ECD. It is known that past hypertension and a cerebrovascular cause of death have been associated with vascular histologic alterations of the graft, which may affect renal renin-angiotensin system activity. Whether a significant correlation between vascular histologic alterations in the graft and recipient arterial stiffness can be found early after transplantation is the object of an ongoing study. Finally, it is tempting to speculate on the role of age-related alterations in the metabolic or endocrine function of the kidney,

because, in addition to the renin-angiotensin system, other renal hormones may affect large-artery mechanical properties.^{32,33}

The pathophysiologic relevance of our study is not restricted to kidney transplantation but should rather be placed within the general framework of interactions between kidney and the cardiovascular system. The cross-sectional design of previous studies showing a negative correlation between arterial stiffness and kidney function have not allowed investigators to establish a cause-and-effect relationship between kidney characteristics and arterial wall properties.²⁶ Kidney transplantation provides an ideal model for assessing time-dependent interactions between the kidney and the CV system. Regarding this important issue, this study provides a strong indication that large-artery mechanical properties can be influenced by kidney characteristics. We showed that 1-yr aortic stiffness was significantly increased in recipients of old-donor kidneys (donor age >53 yr) compared with other patients. This result is reminiscent of the findings of large longitudinal studies showing that, in the general population, the 50- to 55-yr age bracket is the threshold when pulse pressure begins to increase steeply as a consequence of increased aortic stiffness.³⁴ Whether age-related kidney alterations could be, at least in part, implicated in the age-dependent increase in aortic stiffness in the general population requires further studies.

Our study had several limitations. First, pretransplantation PWV was not available, and we cannot exclude a very short-term change in PWV within the first 3 mo; however, such a change would not have modified the interpretation of our main results, which was the emergence of donor age as an independent determinant of 1-yr stable-state recipient aortic stiffness. Second, the sample size was relatively small. A type II error could have precluded the identification of a selection bias for recipients of old-donor kidneys in the intertertile comparisons; however, in multiple linear regression analysis performed over the entire cohort, donor age remained strongly associated with PWV after adjustment for all potential confounders.

In conclusion, our longitudinal study showed that donor age independently affects recipient aortic stiffness change within the first year after kidney transplantation and emerges as an independent determinant of stable-state recipient aortic stiffness at 1 yr. Ongoing damage to recipient large arteries could be a significant pathophysiologic mechanism linking old-donor-kidney transplantation, increased CV risk, and decreased recipient survival. Additional studies are needed to identify the GFR-independent pathophysiologic link between donor age and recipient aortic stiffness and to evaluate the potential benefit of targeted therapeutic interventions.

CONCISE METHODS

Patients

Seventy-four (44%) of 168 consecutive recipients of a first cadaveric kidney transplantation performed in the Transplantation Unit of

Foch Hospital between 2002 and 2005 were studied. Patients were eligible for inclusion when they were younger than 65 yr, had no recent history of CV disease or acute illness, and agreed to participate in the study, which was approved by our institutional review board. Patients with living-donor kidney transplantation, double-kidney transplantation, and multiorgan transplantation were not eligible for inclusion. Patients with graft failure (eGFR <15 ml/min per 1.73 m² body surface area) before the end of the first year were excluded.

All patients were studied twice on an outpatient basis, 3 and 12 mo after renal transplantation. They underwent physical examination and standard laboratory and arterial measurements. Information on past and present CV risk factors, main posttransplantation events (biopsy-proven acute rejection and new-onset diabetes), and medication were collected.

Renal Function Estimates

The simplified Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation was used for estimation of the GFR. Validation of the method in renal transplant recipients has been published in detail elsewhere.³⁵ Values were expressed in ml/min per 1.73 m². Proteinuria was determined on a 24-h urine collection.

Arterial Parameters

Patients were examined in a quiet, temperature-controlled room, and measurements were performed by a single operator (M.C.), who was blinded to donor characteristics. BP was measured after 15 min of rest in a supine position using a mercury sphygmomanometer and a cuff of appropriate size. Systolic BP (SBP) was defined as the onset of Korotkoff sounds (phase I). Diastolic BP (DBP) was defined as their disappearance (phase V). The average of three consecutive measurements was calculated. MBP was calculated as $MBP = DBP + (SBP - DBP)/3$.

PWV was measured along the descending thoraco-abdominal aorta using the foot-to-foot velocity method with an automatic device (Colson, Artech Medical, Pantin, France). This method enables online pulse wave recording and automatic calculation of PWV by dividing the distance between carotid and femoral measurement sites by the transit time of the wave. Validation of this method and its reproducibility have been previously reported, with intraobserver and interobserver repeatability coefficients of 0.935 and 0.890, respectively.³⁶ PWV was defined as the mean of four determinations.

Statistical Analysis

Statistics were performed using SPSS 11.0 for Windows package software (SPSS, Chicago, IL). Descriptive statistics were used to evaluate recipient-, donor-, and transplantation-related characteristics. Quantitative data are expressed as means \pm SD and as percentage for categorical variables. Data are presented according to tertiles of donor age. Differences between tertiles were tested using an *F* test for continuous variables and χ^2 test for categorical variables. Bonferroni test was used for *post hoc* analysis of differences between continuous variables. Differences in hemodynamic parameters between 3 and 12 mo were tested using a paired *t* test. A two-sided *P* < 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Simple and multiple linear regression analyses were used to inves-

tigate the associations between PWV and donor age. We examined donor age as a continuous variable. Associations were first analyzed without adjustments and then with adjustments for potential confounders. The main physiologic determinants of aortic stiffness are recipient age, MBP, and gender.²⁰ These parameters contributed to 30 to 40% of variance in PWV in our cohort. For these reasons, they were considered first in the adjusted models. Other potential confounders tested included pretransplantation dialysis duration, traditional CV risk factors (current smoking, previous diabetes, previous CV disease, dyslipidemia, and previous hypertension), estimates of renal function (eGFR and proteinuria), transplantation-related parameters (acute rejection and new-onset diabetes), and medication with potential impact on aortic stiffness (CNI, antihypertensive medications, and statins). Two-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Eliane Rallet-Milly for excellent secretary assistance, Canan Kumas for excellent technical help, and Prof. Gary S. Hill for reviewing of the manuscript.

DISCLOSURES

None.

REFERENCES

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 341: 1725–1730, 1999
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B: Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 4: 1662–1668, 2004
3. Ojo AO: Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 82: 603–611, 2006
4. London GM, Druecke TB: Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 51: 1678–1695, 1997
5. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H: Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27: 2588–2605, 2006
6. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434–2439, 1999
7. Blacher J, Safar ME, Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 63: 1852–1860, 2003
8. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG: Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation* 106: 2085–2090, 2002
9. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37: 1236–1241, 2001
10. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 39: 10–15, 2002
11. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A: Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 111: 3384–3390, 2005
12. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 113: 664–670, 2006
13. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC: Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 113: 657–663, 2006
14. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, Kisters K, Rahn KH, Hausberg M: Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens* 20: 79–84, 2002
15. Bahous SA, Stephan A, Barakat W, Blacher J, Asmar R, Safar ME: Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients. *Kidney Int* 66: 1486–1492, 2004
16. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M: Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation* 76: 1573–1577, 2003
17. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, McNeil JJ, McGrath BP: Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int* 65: 1882–1889, 2004
18. Ojo AO: Expanded criteria donors: Process and outcomes. *Semin Dial* 18: 463–468, 2005
19. Kneifel M, Scholze A, Burkert A, Offermann G, Rothermund L, Zidek W, Tepel M: Impaired renal allograft function is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 6: 1624–1630, 2006
20. Safar ME: Arterial stiffness: A simplified overview in vascular medicine. *Adv Cardiol* 44: 1–18, 2007
21. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK: Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 12: 589–597, 2001
22. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, Ojo AO, Port FK: Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA* 294: 2726–2733, 2005
23. Laurent S, Boutouyrie P: Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension* 49: 1202–1206, 2007
24. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, Ducharme A, Arnold JM, Tardif JC, Solomon SD, Domanski MJ, Jablonski KA, Rice MM, Pfeffer MA: Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: The prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 49: 1271–1277, 2007
25. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 103: 987–992, 2001
26. Safar ME, London GM, Plante GE: Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 43: 163–168, 2004
27. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnicki A, Benetos A, London GM, Safar ME: Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 59: 1834–1841, 2001
28. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P: Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 69: 350–

- 357, 2006
29. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD: Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: The Hoorn study. *J Am Soc Nephrol* 23: 1942–1952, 2007
 30. Reutzel-Selke A, Jurisch A, Denecke C, Pascher A, Martins PN, Kessler H, Tamura A, Utku N, Pratschke J, Neuhaus P, Tullius SG: Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney Int* 71: 629–636, 2007
 31. Fujita M, Russell ME, Masek MA, Rowan RA, Nagashima K, Billingham ME: Graft vascular disease in the great vessels and vasa vasorum. *Hum Pathol* 24: 1067–1072, 1993
 32. Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, Ohyama Y, Aizawa H, Suga T, Matsumura Y, Masuda H, Kurabayashi M, Kuro-o M, Nabeshima Y, Nagai R: Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 248: 324–329, 1998
 33. Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, Yao X, Li Y, Wu Y, Peixoto A, Crowley S, Desir GV: Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest* 115: 1275–1280, 2005
 34. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 96: 308–315, 1997
 35. Poggio ED, Wang X, Weinstein DM, Issa N, Dennis VW, Braun WE, Hall PM: Assessing glomerular filtration rate by estimation equations in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 6: 100–108, 2006
 36. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: Validation and clinical application studies. *Hypertension* 26: 485–490, 1995

Discussion de l'article 3

Cette première publication de notre groupe dans le domaine de la transplantation s'est basée uniquement sur la mesure de la VOP carotido-fémorale, car notre centre ne disposait pas encore alors de la technique d'echotracking. Notre cohorte de 74 patients a été suivie prospectivement pour une durée d'un an avec réalisation d'une exploration artérielle au 3^e (M3) et au 12^e (M12) mois post greffe. Ces dates ont été choisies arbitrairement, car dans le protocole de notre centre prévoit déjà, de façon systématique, une évaluation complète des sujets transplantés lors de ces 2 échéances, comprenant une mesure du DFG, une exploration métabolique complète de la MRC et une biopsie systématique du greffon rénal.

Les conclusions de cette étude étaient les suivantes :

- La VOP mesurée à M3 ne dépend que des paramètres liés au receveur : âge du receveur, sexe, pression artérielle. L'âge du donneur ou la fonction rénale n'influaient pas sur la valeur initiale de la VOP.

Ces données confirment notre hypothèse que la VOP mesurée à M3 ne reflète que les lésions vasculaires constituées avant la transplantation et non pas d'éventuelles modifications survenues en post-greffe. Nous avons volontairement décidé de ne pas réaliser de mesure plus précoce de VOP (par exemple à 1 mois de la greffe) car le patient n'a souvent pas encore atteint son nadir de créatininémie, n'a pas encore un traitement (immunosuppresseur ou antihypertenseur) stabilisé, et présente souvent une surcharge hydrosodée ou, au contraire, une hypovolémie qui risquent de perturber l'évaluation des paramètres hémodynamiques.

Cette hypothèse a d'ailleurs été confirmée par une petite étude récente (234). Ces auteurs ont exploré les modifications de la VOP et de l'Alx à J0 et M3 de la transplantation rénale, chez 23 sujets, avec la tonométrie d'applanation, selon la technique Sphygmocor®. Durant cette période, la VOP n'a pas varié de façon significative ; par contre l'Alx a montré une nette amélioration, corrélée à la fonction rénale et au produit phosphocalcique. Dans une étude prospective récente, publiée en 2010 par Ignace et al (235), 52 patients ont été inclus et suivis entre le jour de la greffe et le 3^e mois post-transplantation. Les mesures effectuées à M3 montraient une légère amélioration de la VOP carotido-fémorale, persistant après ajustement sur la pression artérielle, mais uniquement chez les receveurs les plus âgés (>50 ans). Ici aussi, l'Alx s'améliore également durant la même période ; cette amélioration est associée à l'amélioration de la pression artérielle mais reste indépendante de l'âge du receveur.

- La VOP peut s'améliorer pendant la première année post-greffe, mais cette amélioration n'est significative que chez une minorité de patients.

Dans notre étude, la VOP moyenne n'a pas été modifiée durant la durée du suivi, quand on analyse l'ensemble des patients inclus. Seuls 22% des patients ont eu une amélioration de leur VOP(Delta VO) supérieure à 0.5 m/s, pendant la première année de la greffe.

Ces résultats ne sont néanmoins pas incompatibles avec ce qui a été noté par d'autres auteurs ayant comparé la VOP M12 à la VOP pré-greffe :

Zoungas et al (199) signalent certes une amélioration de la VOP carotido-fémorale chez les 36 patients suivis prospectivement, mais cette amélioration n'est plus significative après ajustement sur les chiffres tensionnels. Par contre l'amélioration de l'Alx reste significative même après ajustement à la fréquence cardiaque.

L'étude longitudinale de Hornum et al (236), publiée en 2011, a inclus 40 patients recevant une transplantation rénale avec donneur vivant, explorés avant et à 12 mois de la greffe. Les auteurs n'ont pas retrouvé d'amélioration de la VOP mais uniquement une diminution du Alx et une amélioration de la fonction endothéliale (évaluée par dilatation médiée par le flux). A noter néanmoins une rigidité aortique initiale assez peu altérée dans cette population de patients (7.7 ± 2.1 m/s) et une nette aggravation des paramètres métaboliques (présence d'une intolérance aux glucides et BMI) en post-greffe, qui pourrait expliquer ces résultats mitigés. Les patients développant un diabète ou un pré-diabète avant M12 avaient effectivement une dégradation de leur VOP durant la première année post-transplantation (passant en moyenne de 8.4 ± 1.8 m/s à 9.1 ± 2.2 m/s), alors que les patients sans trouble de la régulation glycémique gardaient une rigidité aortique relativement stable.

Dans l'étude française TRANSARTE, menée à Nancy (237), 88 patients inscrits sur la liste d'attente de transplantation ont été explorés sur le plan vasculaire puis revus au bout de 12 mois pour une 2^e étude artérielle. Durant cette période, 39 ont reçu une transplantation rénale ; pour ce sous-groupe de patients, la deuxième exploration était réalisée en moyenne 6 mois après la greffe. Après comparaison avec le groupe de patients demeurant en dialyse chronique, les patients transplantés ne présentaient pas d'amélioration significative de leur VOP ou des paramètres carotidiens explorés par la méthode Walltrack (EIM et distensibilité de l'artère carotidienne).

Dans la publication de Joannidès et al (238), que nous détaillerons plus loin, le groupe de patients qui reçoit un traitement immunosuppresseur standard et assez proche de celui donné chez nos patients, comportant une anticalcineurine (cyclosporine) ne montre pas d'amélioration de la VOP carotido-fémorale.

- La VOP s'améliore pendant la première année post-greffe préférentiellement chez les patients recevant un greffon provenant d'un donneur jeune.

Effectivement, en séparant les patient en tertiles, suivant l'âge de leur donneur, on s'aperçoit que seul le groupe de patients recevant les reins les plus jeunes (âge donneur <41) bénéficiait d'une amélioration de la VOP entre M3 et M12 (Delta VOP = 0.4 m/s). Les autres paramètres fortement corrélés à cette amélioration étaient l'âge du receveur et la modification de la PA moyenne pendant cette période. Néanmoins, l'association entre âge du donneur et DeltaVOP persiste en analyse multivariée, même après ajustement sur l'âge du receveur et sur les variations tensionnelles. Cette association reste d'ailleurs significative après ajustement sur la fonction rénale (DFG mesuré) ou sur la protéinurie, tout comme après ajustement sur les différents facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels ou les traitements reçus.

Ce résultat est tout à fait étonnant, montrant pour la première fois que la qualité du greffon intervient dans la réversibilité des paramètres artériels du patient transplanté, et ceci indépendamment de sa fonction rénale ou de la protéinurie. Ceci contraste avec les études de Verbeke (204) et de Kneifel (202), qui étaient certes transversales mais montraient une corrélation entre rigidité aortique et DFG estimé chez le patient transplanté. Dans les études longitudinales qui ont été publiées en transplantation rénale, les modifications de la VOP en post-greffe ont été corrélés à l'âge du receveur (235), aux anomalies de la régulation glycémique (236), à la valeur initiale de la VOP (237), mais aussi bien sûr aux modifications de la pression artérielle survenant durant cette période (199, 237).

D'un autre côté, des données épidémiologiques publiées récemment soutiennent l'hypothèse que l'âge du donneur peut avoir une influence sur le devenir cardiovasculaire du receveur après la greffe (191). L'utilisation de reins provenant de donneurs « limites » ou ECD (définis aux USA par un âge >60 ou un âge >50 associé à une comorbidité cardiovasculaire) s'accompagne d'un risque accru non seulement de perte du greffon mais aussi de décès du patient receveur. Selon les auteurs, cette surmortalité est possiblement expliquée par les différences de fonction rénale entre receveurs de reins ECD et receveurs de reins non-ECD. Nous savons effectivement que la fonction rénale est un élément pronostique essentiel associé à la survie du patient greffé (177, 178, 180, 181). Or notre étude suggère que la « qualité » du greffon et ses conséquences cardiovasculaires pour le receveur ne dépendent pas que de la fonction rénale mais également d'autres facteurs, dont la nature reste à déterminer.

4.4 REVERSIBILITE DU REMODELAGE ARTERIEL APRES TRANSPLANTATION RENALE : IMPACT DE LA GREFFE AVEC DONNEUR VIVANT (ARTICLE 4)

Après notre première étude portant sur les modifications de la rigidité aortique après transplantation rénale (article 3), nous avons voulu approfondir notre projet avec la constitution d'une deuxième cohorte de patients transplantés. Ceci était nécessaire car nous avons dans l'intervalle obtenu les résultats de l'étude chez le patient porteur de MRC, démontrant le remodelage inadapté. Cette poursuite de l'étude a été rendue possible grâce à un financement PHRC mais aussi la participation du Service de Transplantation Rénale de l'Hôpital Necker. Cette deuxième étude prospective avait pour principaux buts :

- L'analyse du remodelage artériel et de sa potentielle réversibilité après la transplantation, afin de vérifier le lien que notre groupe a antérieurement démontré entre fonction rénale et structure artérielle.
- La confirmation de l'amélioration possible de la rigidité aortique en post-greffe, chez les patients qui reçoivent des greffons de bonne qualité. Pour démontrer cela, nous avons volontairement inclus dans notre cohorte une forte proportion (1/3) de patients recevant un rein de donneur vivant. Cette procédure de transplantation est reconnue comme étant celle qui offre les meilleurs greffons, avec des donneurs qui sont pré-sélectionnés (sans facteur majeur de risque cardiovasculaire et souvent assez jeunes), une fonction rénale parfaite avant le prélèvement d'organe, un temps d'ischémie froide très court.
- La recherche des facteurs métaboliques qui déterminent l'évolution des paramètres artériels après une transplantation rénale. Nous ne disposons malheureusement pas encore de toutes les données pour répondre à cette dernière question dans l'article qui sera détaillé ci-dessous mais nous aborderons dans la discussion quelques résultats préliminaires qui ouvrent la voie à la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine de ce processus de réversibilité du vieillissement artériel.

Le manuscrit soumis présenté ci-dessous est intitulé « **Reversal of maladaptive arterial remodeling after kidney transplantation : the advantage of living donation** ». Il présente les résultats initiaux de notre étude, portant sur les 127 premiers patients analysés à ce jour, tout en sachant que l'étude se poursuit toujours et que d'autres éléments biologiques et morphologiques doivent être analysés dans les publications suivantes.

REVERSAL OF MALADAPTATIVE ARTERIAL REMODELING AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION : THE ADVANTAGE OF LIVING DONATION.

Alexandre Karras, MD ^{1,6}, Pierre Boutouyrie, MD, PhD ^{2,6,7}, Marie Briet, MD, PhD ^{2,6,7},
Erwan Bozec ^{2,6}, Jean-Philippe Haymann, MD, PhD ^{3,8}, Christophe Legendre, MD ⁴, Michel
Delahousse, MD ⁵

¹ Nephrology Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique
Hôpitaux de Paris, Paris, France

² Pharmacology Department, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique
Hôpitaux de Paris, Paris, France

³ Physiology Department, Hôpital Tenon, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris,
France

⁴ Renal Transplantation Department, Hôpital Necker, Assistance Publique Hôpitaux de Paris,
Paris, France

⁵ Nephrology and Renal Transplantation Department, Hôpital Foch, Suresnes, France

⁶ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U970-PARCC, Paris, France

⁷ Université Paris Descartes, Paris, France

⁸ Université Pierre et Marie Curie, Paris, France

Correspondance :

Alexandre Karras, MD
Nephrology Department,
Hôpital Européen Georges Pompidou,
Assistance Publique Hôpitaux de Paris,
20, rue Leblanc, 75015 Paris, France
Tel : +33 1 56 09 37 60
Fax : + 33 1 56 09 33 62
E-mail : alexandre.karras@egp.aphp.fr

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic kidney disease (CKD) is characterized by an increased stiffening and a maladaptive remodeling of large arteries leading to a deleterious increased circumferential wall stress (CWS). This accelerated vascular ageing process significantly impacts the cardiovascular prognosis. Longitudinal studies exploring the impact of kidney transplantation (KT) upon recipient large artery structure and function are scarce.

METHODS: Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), carotid remodeling and stiffness parameters were measured at three months (M3) and one year (M12) after KT, in 127 consecutive recipients receiving either a living-donor (LD, n=42) or a deceased-donor (DD, n=85) kidney allograft.

RESULTS: CWS significantly decreased (64 ± 16 vs 71 ± 15 kPa; $p=0.002$) mainly due to the reduction of carotid internal diameter. PWV decreased from 11.1 ± 2.2 m/s at M3 to 10.3 ± 2.3 m/s at M12 ($p<0.001$), independently of mean aortic pressure (MAP). After multivariate adjustment, the PWV improvement was statistically associated with LD KT ($p<0.001$), donor age ($p<0.001$), changes of MAP between M3 and M12 ($p<0.001$), and initial PWV value. Modifications of CWS were independently associated with the source of allograft (LD vs DD, $p=0.004$), Delta MAP ($p<0.001$) and the initial value of CWS ($p=0.001$). Improvement of both PWV and CWS were not related to the level of post-transplant renal function.

CONCLUSIONS: CKD-related damage of large arteries, including stiffness and maladaptive carotid artery remodeling, can reverse after KT. The allograft source (LD vs DD) and the donor age are the main independent determinants of this improvement.

KEY WORDS

Aortic stiffness, arterial remodelling, chronic kidney disease, kidney transplantation, living-donor transplantation.

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is now recognized as a major risk factor for cardiovascular (CV) morbidity and mortality (45, 46). Both renal dysfunction and albuminuria have been associated with development of vascular lesions, in all stages of CKD, but also with the overall mortality (239). The risk of both atherosclerotic complications and heart failure is particularly high among patient with end-stage renal disease (ESRD), requiring chronic dialysis therapy.

Kidney transplantation (KT) significantly reduces the cardiovascular risk of patients with ESRD (167). Cardiovascular death rates are reduced by >50% in renal transplant recipients when compared with dialysis patients still on the waiting list(164). This important benefit is thought to be mainly explained by the reversal of renal dysfunction, although most immunosuppressive drugs that are necessary after KT, have side effects with significant vascular impact, such as hypertension, diabetes mellitus or dyslipidemia.

Arterial stiffness of large arteries has been used for several years as a strong predictive marker of cardiovascular mortality in different populations, such as patients with diabetes or hypertension (2). In ESRD, aortic pulse wave velocity (PWV) which is a simple and reproducible method to measure vascular stiffness, is highly predictive of CV mortality (13). We and others have shown that arterial modifications occur early during CKD progression (151, 153, 154). These modifications of large arteries include increased arterial stiffness, but also internal diameter enlargement and reduction of the arterial distensibility (153, 205). Several recent studies have suggested that PWV can improve after KT (199, 200), and that this markers is predictive of graft and patient survival in this population (240, 241).

The aim of this non-interventional prospective study was to describe the reversal of the maladaptative arterial modifications following KT and to identify the determinants of this process.

METHODS

Design and Patients

From January 2009 to May 2011, 130 consecutive adult renal transplant recipients were included in the present study. Patients entered the study during the first month following KT, independently of the type of donor - living or deceased- or of their immunosuppressive regimen. Exclusion criteria were dual kidney transplantation, combined kidney-pancreas transplantation, cardiac arrhythmia, severe obesity (Body Mass Index >40 kg/m²), symptomatic lower limb arteriopathy.

The included patients underwent an extended evaluation including medical interview, clinical examination, blood samples, measurement of GFR (mGFR) directly through ^{51}Cr -EDTA urinary clearance, and study of the arterial parameters, at month 3 and month 12 following transplantation.

Baseline clinical data that were collected included recipient's age and sex, CV risk factors and previous CV events, cause of kidney failure, duration of dialysis therapy. The main characteristics of the kidney donor were also collected, including age, sex, CV risk factors, serum creatinine and estimated GFR before nephrectomy. Post-transplant clinical events were collected, such as delayed graft function, biopsy-proven acute rejections episodes, diagnosis of new-onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT). All received treatments were recorded, such as immunosuppressive drugs, antihypertensive treatments, statin therapy and antidiabetics drugs.

The protocol was approved by the local ethic committee, and all patients gave written informed consent before enrolment in this study.

Arterial parameters

All patients were studied in a quiet room with controlled temperature of $22 \pm 1^\circ\text{C}$ as described previously. Blood pressure (BP) was monitored with an standard oscillometric method.

Aortic stiffness was estimated by the carotid to femoral PWV measured along the descending thoraco-abdominal aorta by the validated foot-to-foot velocity method (Sphygmocor[®], Atcor Medical, Sydney, Australia). Briefly, pressure waveforms were obtained at the right common carotid artery and the right femoral artery with a mechanotransducer. The transit time was measured between the feet of the two waveforms. The distance was measured between the two recorded sites (carotid-femoral (CF)). PWV was calculated as CF distance (m) / transit time (s), corrected (distance \times 0.8) according to recently published recommendations (2).

PWV was measured under the same conditions at month 3 (PWV-M3) and month 12 (PWV-M12) after transplantation. Delta PWV was defined as the difference between these two values = (PWV-M12) – (PWV-M3).

Common carotid artery pressure waveforms were recorded non-invasively by aplanation tonometry (Sphygmocor[®], Atcor Medical, Sydney, Australia) and local carotid artery pulse pressure (cPP) was used for further calculations.

End-diastolic internal diameter, stroke change in diameter, and intima-media thickness (IMT) were measured on the right common carotid artery with high precision echotracking system (Wall Track System[®], Esaote, Maastricht, The Netherlands), as previously described and validated. Carotid internal diameter (CID) was normalized to body surface area. Circumferential wall stress (CWS), given in kPa, was calculated according to the Lamé's equation as $(\text{MBP} \cdot D_d) / 2h_d$ where MBP is mean BP, D_d and h_d are the diastolic values of internal diameter and wall thickness during the cardiac cycle, respectively. Carotid distensibility was determined from systolic-diastolic variations in arterial cross-sectional area (ΔA) and local pulse pressure (ΔP) as described earlier, assuming the lumen to be circular. Cross-sectional distensibility coefficient (DC) was calculated as $\Delta A / \Delta P$. Carotid stiffness was calculated as $(\text{DC})^{-1/2}$.

Biological parameters

Blood and urine samples were collected at month 3 and 12, to determine the levels of serum creatinine, glycemia, HbA1c, Cholesterol (HDL/LDL) and triglyceride level, C-reactive protein, calcium, phosphorus but also the level of proteinuria, expressed as the urinary protein-to-creatinine ratio.

Glomerular filtration rate (GFR) was measured by the renal clearance of ^{51}Cr -EDTA, as described previously. Briefly, 1.8 to 3.5 MBq of ^{51}Cr -EDTA (GE Healthcare, Velizy, France) was injected intravenously as a single bolus. After allowing 1 hour for distribution of the tracer in the extracellular fluid, average renal ^{51}Cr -EDTA clearance was determined on five to six consecutive 30-minute clearance periods.

RESULTS

Demographics

One-hundred and thirty consecutive transplant patients were prospectively recruited in this study. Three patients did not reach the end of follow-up : one patient died at month 4 and two patients lost their kidney allograft before the end of the study period. For the 127 patients who reached the end of follow-up, mean age was 53 (95%CI 44-59), male/female ratio was 89/38. Among this population, diabetes had been diagnosed before transplantation in 11% of patients, and the mean \pm SD BMI at transplantation was 23.7 \pm 4.2. The median duration of dialysis treatment before transplantation was 29 (95%CI 10-48) months and only 10 patients received preemptive kidney transplantation, before initiation of chronic dialysis. The median age of the allograft donors was 52 (95%CI 43-60). One third (42/127) of all transplantations were performed after living donor donation. Among the 85 deceased donors, 49 (57%) were considered as marginal donors, entering the ECD criterias.

Standard immunosuppressive regimen included corticosteroids (96%), mycophenolate mofetil (100%) and tacrolimus or cyclosporin (90.6% and 9.4% respectively). Induction immunosuppressive therapy included polyclonal antilymphocyte antibodies (Thymoglobulin®) in 38.6% of all patients, anti-IL2R monoclonal antibodies in 47.2% and polyvalent intravenous immunoglobulins in 26.8%. Twenty-two patients (17%) developed NODAT, and acute rejection was diagnosed in 12 cases (9.4%) during the first year post transplantation. The mean \pm SD number of antihypertensive drugs prescribed at month 3 was 1.8 \pm 1.1. Two thirds (69%) of all patients were receiving an ACE or ARB at month 3. Diuretics, calcium-blockers and betablockers were respectively prescribed in 12.6%, 56% and 38.6% of the entire study population. Statin therapy was given to 55 (43%) patients by the end of the first year following transplantation.

Clinical data of the study population are detailed in table 1. No significant differences were observed between demographic parameters of patients receiving a living-donor or a deceased-donor kidney allograft, except the median time of dialysis therapy preceding KT, the frequency of pre-emptive KT and of delayed graft function (DGF) after KT. Mean \pm SD cold ischemia time was 16.0 \pm 6.5 h for DD and 1.5 h \pm 0.4 for LD kidney transplantation. No

significant difference concerning the immunosuppressive regimen were found between the two groups of patients.

Carotid modifications (table 2)

Intima-Media Thickness (IMT) of the internal carotid increased between month 3 and month 12 (fig 0). The increase of IMT during this period was significant for recipients with LD ($588 \pm 113 \mu\text{m}$ at M3 vs $630 \pm 140 \mu\text{m}$ at M12, $p < 0.001$), but not for recipients with DD ($603 \pm 92 \mu\text{m}$ at M3 vs $614 \pm 97 \mu\text{m}$ at M12, $p = 0.09$). Carotid internal diameter (CID) significantly decreased during the study period ($6.44 \pm 0.82 \text{ mm}$ at M3 vs $6.19 \pm 0.89 \text{ mm}$ at M12 ($p < 0.001$), in both groups of patients, independently of the allograft source. The delta CID was significantly more pronounced in LD than in DD patients ($p = 0.024$).

When studying the entire population, the carotid artery stiffness (CAS) modification was not statistically significant but both Young's elastic modulus (YEM) and circumferential wall stress (CWS) improved during the study period (table 2). Of note, CAS, YEM and CWS improved significantly between month 3 and month 12 for patients receiving living-donor KT ($p < 0.001$) but there was no significant modification for those patients receiving deceased-donor kidney allografts (fig. 2). It is important to underline the fact that the baseline (M3) internal carotid artery characteristics of the patients, such as CID, IMT, CWS, CAS and YEM, were not significantly different between LD- and DD- recipients (data not shown).

On univariate analysis, improvement of CAS between M3 and M12 was associated with shorter duration of dialysis therapy, source of kidney allograft (LD vs DD), high initial value of carotid stiffness, low level of proteinuria – urine protein/creatinin ratio at M12- and modification of mean arterial pressure during this period. No association was found between Delta CAS and the age of either the recipient or the donor of the kidney allograft. Renal function – mGFR at M3 or M12 – had no impact on CAS variation. After multivariate analysis, Delta CAS remains significantly associated with the type of donor (LD vs DD, $p = 0.001$, R^2 change 6.9%), with the Delta MAP ($p < 0.001$, R^2 change 28%), with the initial value of carotid stiffness ($p = 0.002$, R^2 change 7.3%) and with level of proteinuria ($p = 0.002$, R^2 change 4.5%).

On univariate analysis, improvement of CWS between M3 and M12 was associated with shorter duration of dialysis therapy, source of kidney allograft (LD vs DD), higher initial value of CWS, absence of NODAT and use of ACEI/ARB after transplantation ($p = 0.005$). The age of the donor or of the recipient, as well as the post-transplant kidney function had no impact on the CWS modification. After multivariate analysis, Delta CWS remains significantly

associated with the source of the allograft (LD vs DD, $p=0.004$, R2 change 3.8%), with the Delta MAP ($p=0.000$, R2 change 37%), with initial CWS value ($p=0.001$, R2 change 5.3%).

Aortic stiffness

In the entire cohort, the mean \pm SD PWV significantly decreased from 11.1 \pm 2.2 m/s at M3 to 10.3 \pm 2.2 m/s at M12 ($p<0.001$) (table 2). Of note, there was a parallel slight decrease of mean arterial pressure of the patients between M3 and M12 (94 \pm 12mmHG vs 92 \pm 12mmHG) ($p=0.001$) .

After univariate analysis, the initial pulse wave velocity (PWV-M3) was associated with kidney recipient age, mean arterial pressure (MAP), presence of diabetes mellitus before transplantation, previous major cardiovascular event before transplantation, aortic calcification score (table 3). No significant correlation was found between PWV-M3 and duration of pre-transplant dialysis therapy, mGFR at month 3 post-transplantation, donor age or source of kidney allograft, i.e. DD or LD.

Delta PWV was mainly dependent on parameters relative to the donor (table 4). The age of the kidney allograft and the type of donor (LD vs DD) were the main determinants of the Delta PWV. Most of the parameters related to the recipients former history were not associated with post-transplant modifications of PWV, except from time on dialysis and initial value of PWV. Among the parameters related to post-transplant evolution, only the modification of MAP and proteinuria were associated with Delta PWV. Interestingly, the recipient age, the post-transplant kidney function or the presence of diabetes mellitus were not predictive of PWV improvement after KT.

After multivariate adjustment (table 5), the PWV change between month 3 and month 12 (Delta PWV) was statistically associated with LD donation ($p<0.001$, R2 change 12.2%), donor age ($p <0.001$, R2 change 7.6%), changes of MAP between month 3 and 12 ($p<0.001$, R2 change 8.5%). Delta PWV was inversely correlated with initial arterial stiffness (PWV-M3) ($p<0.001$, R2 change 7.1%). The benefit of a young kidney donor was particularly strong among the 75 patients receiving a cadaveric kidney. Figure 3 illustrates the improvement of PWV across the different quartiles of patients, according to the donor age. ANOVA analysis confirms that the donor age has significant prognostic impact on the post-transplant evolution of the recipient's arterial stiffness, after deceased-donor renal transplantation.

DISCUSSION

Kidney transplantation (KT) has been associated with a significant survival advantage over dialysis therapy, for patients with end-stage renal disease (ESRD). The long-term reduction of CVD offered by this therapeutic option is partially attributed to the reversal of the

numerous metabolic complications due to renal failure, such as increased oxydative stress, inflammation, endothelial dysfunction and disturbances of calcium/phosphorus metabolism leading to the development of vascular calcifications (84, 85). Recovery of renal function after KT is nevertheless sometimes offset by the worsening or the emergence of other cardiovascular risk factors following the introduction of immunosuppressive drugs, such as diabetes (169). Although previous studies have shown that KT reduces the overall cardiovascular burden of ESRD patients after KT, the exact mechanisms underlying this observation are not precisely described.

Physiological ageing of large arteries is characterized by progressive disorganization and degradation of elastin fibers in the vascular wall, leading to their progressive replacement by collagen fibers, senescence and death of vascular smooth muscle cells, associated with increased calcium deposition. The functional consequence of these modifications is the loss of the intrinsic elasticity and the progressive stiffening of large arteries. Similar alterations of the arterial structure have also been observed in different stages of CKD, both in animal models and clinical studies, consistent with the hypothesis that CKD patients experience an accelerated ageing process of the arterial wall (213). A CRIC ancillary study has demonstrated a significant negative association between aortic PWV and the level of kidney function in a large cohort of predialysis CKD patients, suggesting that the stiffening process of the aorta is parallel to the progression of kidney dysfunction (154). In addition to these aortic stiffness modifications, CKD is also characterized by a unique pattern of arterial geometry remodeling. Previous studies of our group have demonstrated that CKD patients, even with mild-to-moderate kidney dysfunction, develop a particular form of carotid artery enlargement (153). Arterial dilatation is not uncommon in hypertensive patients but it is usually compensated by the thickening of the arterial wall, which permits stabilization of the CWS. In contrast, CKD patients display both arterial enlargement and decrease of carotid IMT, leading to enhancement of circumferential wall stress. This arterial maladaptive remodeling is amplified during progression of CKD and it has been shown that arterial dilatation, as well as arterial stiffening, are independently related to GFR and to albuminuria (153, 205). The explanation for these specific arterial structure modifications is not clear but it has been suggested that metabolic disturbances observed in CKD, such as accumulation of uremic toxins (65) or disturbances of mineral metabolism (89, 93, 109), may be the pathophysiological explanation.

This large, prospective study describes the structural and functional modifications of large arteries, during the first year following kidney transplantation. Our data show not only the improvement of the aortic stiffness, illustrated by the PWV, but also the reversal of the

maladaptative arterial remodeling which has been observed in CKD patients. In contrast with previous, cross-sectional studies (204), the improvement of the aortic and the carotid stiffness was not significantly related to the level of GFR obtained after kidney transplantation, suggesting that other independent factors may play a major role on the regulation of the large arteries structure and function during CKD. Despite this surprising finding, we herein show that the quality of the kidney allograft plays a major role in the degree of this vascular ageing reversal. In this study, we confirm our previous finding that the age of the cadaveric kidney allograft donor significantly impacts the PWV improvement during the first year following transplantation (242). But, more importantly, we now demonstrate that the vascular benefit of kidney transplantation is significantly stronger after living-donor KT when compared with deceased-donor KT (figure 4).

This advantage is not explained by the renal function, as there is not difference between these two groups in our study, nor by differences in their immunosuppressive or antihypertensive treatments. Of note, mean dialysis duration before transplantation and the prevalence of pre-emptive transplantation was statistically different between these two groups of patients and we can hypothesize that the burden of pre-existing vascular lesions due to ESRD may influence the post-transplant evolution of large arteries structure and function. Several studies have shown that pre-emptive transplantation and short pre-transplant dialysis duration are associated with better kidney and patient survival after KT (183, 243). The other difference between these two groups of patients was the frequency of delayed graft function, which was significantly more rare in LD transplantations. The occurrence of DGF has also been associated with the allograft outcome but also with long-term cardiovascular complications of KT (177, 184). Nevertheless, in our study, the benefit of LD transplantation remains statistically significant after adjustment for all these possible confounding factors.

The prognostic value of PWV on cardiovascular mortality has been demonstrated in several distinct populations, including hypertensive or diabetic patients (9, 12), but also ESRD patients (13). The significant reduction of aortic stiffness during the first months following KT may explain the dramatic improvement of cardiovascular disease in KT recipients when compared with ESRD patients still on the waiting list (164). Concerning the impact of the maladaptative arterial remodeling, we have previously shown that increased carotid circumferential wall stress is independently associated with rapid deterioration of kidney function among CKD patients. We stipulate that increased CWS impacts the transmission of pulse pressure along the vascular tree, leads to excessive pulsatility in the microcirculation and induces capillary lesions, particularly in high-flux organs such as the kidney, contributing to the progression of tissular damage (224).

Our results suggest that the quality and the source of the kidney allograft play a major role in the amplitude of the vascular ageing reversal and may impact the long-term renal and cardiovascular prognosis of patients after KT. This hypothesis is supported by a recent large epidemiological study showing that kidney allografts coming from living donors or young cadaveric donors are associated with better overall post-transplant mortality (191). Over the last decade, organ shortage and growing numbers of patients awaiting for transplantation have led to the frequent utilization of kidney allografts coming from expanded-criteria donors, aged >60 or presenting vascular comorbidities. According to our findings, these non-optimal allografts, which have been associated with high risk of graft failure (244), may also worsen the cardiovascular prognosis of the kidney recipient. We believe that our results should contribute to the promotion of living donation for kidney transplantation.

REFERENCES

1. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011 Jun;79(12):1341-52.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
3. Muntner P, Bowling CB, Gao L, Rizk D, Judd S, Tanner RM, et al. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;6(9):2200-7.
4. Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation.* 2001 Sep 27;72(6 Suppl):S5-8.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006 Nov;27(21):2588-605.
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation.* 1999 May 11;99(18):2434-9.

8. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005 Mar;45(3):494-501.
9. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006 Jan;69(2):350-7.
10. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens.* 2010 Mar;23(3):282-9.
11. Hermans MM, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with maladaptive arterial remodeling: the Hoorn Study. *J Hypertens.* 2008 Apr;26(4):791-7.
12. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, et al. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int.* 2004 May;65(5):1882-9.
13. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation.* 2003 Dec 15;76(11):1573-7.
14. Verbeke F, Marechal C, Van Laecke S, Van Biesen W, Devuyst O, Van Bortel LM, et al. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):833-8.
15. Bahous SA, Stephan A, Blacher J, Safar M. Cardiovascular and renal outcome in recipients of kidney grafts from living donors: role of aortic stiffness. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 May;27(5):2095-100.
16. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;19(9):1827-35.
17. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2010 Jan;28(1):163-9.
18. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2003 May;3(5):590-8.
19. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012 Apr 25.
20. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, Allajar D, Spijkerman A, Schalkwijk C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell

- adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int.* 2005 Nov;68(5):2230-6.
21. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):520-8.
 22. Bhuriya R, Li S, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2009 Apr;53(4 Suppl 4):S3-10.
 23. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008 Aug 7;359(6):584-92.
 24. Verbeke F, Van Biesen W, Peeters P, Van Bortel LM, Vanholder RC. Arterial stiffness and wave reflections in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;22(10):3021-7.
 25. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebreton T, et al. Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Apr;19(4):798-805.
 26. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):726-31.
 27. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jan;20(1):167-75.
 28. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant.* 2010 Feb;10(2):338-53.
 29. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;21(1):153-61.
 30. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001 May;37(5):1236-41.
 31. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002 Oct 15;106(16):2085-90.

32. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol.* 2008 Nov;105(5):1652-60.
33. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Shah A, Huang E, Bunnapradist S, et al. Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2012 Jun;59(6):841-8.
34. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002 Nov 15;74(9):1281-6.

Table 1 : demographics of study population

	Entire study population N=127	DD-kidney recipients N= 85	LD-kidney recipients N=42	P
Recipient age (yrs)	51 ± 11	53 ± 11	51 ± 12	0.316
Gender (M/F)	89/38	56/29	33/9	0.156
Kidney disease leading to ESRD				
Glomerular disease	35	22	13	
Polycystic disease	27	19	9	
Diabetes	14	10	4	
Hypertension	12	8	4	
Pyelonephritis	13	9	5	
Unknown	20	17	7	
Time on dialysis (months)	29 (10-48)	39 (30-47)	9 (5-17)	0.000
Pre-KT diabetes mellitus (%)	11	11.8	9.5	0.704
Pre-KT dyslipidemia (%)	48	50.6	42.9	0.412
Pre-KT former tobacco use (%)	24	23.5	26.2	0.827
AGATSON score		293 (40-858)	160 (0-1390)	0.644
BMI (kg/m ²)	23.7± 4.2	23.1 ± 4.1	24 ± 4.2	0.260
Preemptive KT (N)	10	1	9	0.000
Donor age (yrs)	52±12	52 ±13	53 ±10	0.637
Tacrolimus/Cyclosporin	115/12	77/8	38/4	0.983
ARB/ACEI (%)	69.3	67.1	73.7	0.469
CCB (%)	55.9	56.9	50.0	0.479
NODM (%)	17.3	20.9	10.5	0.132
Delayed graft function (%)	14	22.4	0	0.002
Acute rejection (%)	9.4	10.6	7.1	0.532
mGFR M3 (ml/min/1.73 m ²)	54±17	55 ±18	54 ±17	0.874
mGFR M12 (ml/min/1.73 m ²)	56 ± 17	55 ± 18	58 ± 16	0.510
uPCR M3 (g/mmol)	0.043±0.061	0.044±0.071	0.040±0.031	
uPCR M12 (g/mmol)	0.028±0.025	0.029±0.027	0.027±0.019	

Legend :

KT : Kidney transplantation, DD : deceased donor, LD : living donor, BMI : body mass index, mGFR : measured glomerular filtration rate, M3 : month 3 post-KT, M12 : month 12 post-KT, ARB : angiotensin

receptor blockers, ACEI : angiotensin conversion enzyme inhibitors, CCB : calcium channel blockers, NODAT : New-onset diabetes mellitus after transplantation, uPCR : urine protein-to-creatinin ratio

Table 2 : modifications of vascular parameters during the study period

	M3	M12	p
Brachial Mean Arterial BP (mmHg)	94±12	92±12	p=0.002
Brachial Pulse Pressure (mmHg)	54.5±9.4	53.5±8.4	p=0.424
Heart rate (bpm)	76±13	73±12	p=0.000
Carotid-femoral PWV (m/s)	11.1±2.2	10.3 ±2.2	p=0.000
Augmentation index (%)	19±16	22±15	p=0.033
Augmentation Pressure (mmHg)	9.9±10.3	10.5±9.9	p=0.377
Carotid systolic BP (mmHg)	124±20	120±20	P=0.021
Carotid diastolic BP (mmHg)	76±8	74±9	P=0.002
Carotid mean BP (mmHg)	97±11	94±10	P=0.000
Carotid Pulse Pressure (mmHg)	48±20	46±19	P=0.303
Carotid intima-media thickness (µm)	599±101	621±114	p=0.001
Carotid internal diastolic diameter (mm)	6.44±0.82	6.19±0.89	P=0.000
Carotid stiffness (m/s)	6.73 ± 1.52	6.34 ± 1.56	p=0.002
Carotid Young's elastic modulus (kPa)	503 ± 236	432± 230	p=0.000
Carotid circumferential wall stress (kPa)	71 ± 15	64 ± 16	p=0.000

Table 3 : Univariate analysis of initial pulse wave velocity.

	R	p
PWV-M3 determinants		
KT recipient age	0.444	0.0000*
Duration of dialysis therapy	-0.0239	0.7091
Pre-KT diabetes mellitus	0.344	0.0001*
Pre-KT dyslipidemia	0.158	0.0749
Pre-KT tobacco use	-0.029	0.7434
Previous MCE	0.395	0.0000*
Agatson score	0.388	0.0001*
MAP-M3	0.2652	0.0026*
mGFR-M3		0.9531
KT donor age	0.0378	0.6733
Allograft source (DD vs LD)	0.0947	0.2894

Legend :

PWV : pulse wave velocity, KT : kidney transplantation, M3 : month 3 post-KT, MAP : mean arterial blood pressure, mGFR : measured glomerular filtration rate, LD : living donor, DD : deceased donor, MCE : major cardiovascular event.

Table 4 : Univariate analysis of pulse wave velocity (PWV) modification during the first year following kidney transplantation.

Delta PWV determinants	R	p
Recipient-related parameters		
KT recipient age	0.1100	0.2182
Dialysis duration	0.2166	0.0148*
Pre-KT diabetes melitus	-0.0019	0.9834
Pre-KT dyslipidemia	0.0236	0.7923
Pre-KT tobacco use	0.0044	0.9612
Pre-KT MCE	-0.0610	0.4972
Agatson score	0.1104	0.2895
Pre-emptive KT	-0.1483	0.0961
M3 PWV	-0.2813	0.0014*
Donor-related parameters		
LD vs DD	-0.3490	0.0001*
Donor age	0.2761	0.0017*
ECD	0.3170	0.0003*
Cold ischemia time (DD)	0.0261	0.8125
Post-KT evolution		
Delta MAP	0.3243	0.0002*
DGF	0.1172	0.1893
BPAR	0.1080	0.2270
NODAT	0.0219	0.8074
mGFR M12	-0.0633	0.4799
uPCR	0.2383	0.0070*
Log (uPCR)	0.1602	0.0720
RAS blocking agents	-0.0425	0.0635
Statin therapy	-0.0042	0.9630

Legend :

PWV : pulse wave velocity, KT : kidney transplantation, M3 : month 3 post-KT, M12 : month 12 post-KT, Delta PWV = (PWV-M12)-(PWV-M3), MAP : mean arterial blood pressure, mGFR : measured glomerular filtration rate, LD : living donor, DD : deceased donor, uPCR : urinary protein/creatinin ratio, MCE : major cardiovascular event, ECD : expanded criteria donor, DGF : delayed graft function, BPAR : biopsy-proven acute rejection, NODAT : new-onset diabetes after transplantation, RAS : renin-angiotensin system, * : statistically significant.

Table 5 : Multivariate analysis of pulse wave velocity modification during the first year following kidney transplantation.

Delta PWV determinant	B (lower and upper 95%CI)	β	P	R ² change (%)
Living donor (1/0)	-0.869 (-1.309, -0.430)	-0.288	0.000	12.2
Delta MAP	0.038 (0.017, 0.051)	0.304	0.000	8.5
Donor age	0.034 (0.017, 0.051)	0.286	0.000	7.6
M3 PWV	-0.175 (-0.269, -0.080)	-0.268	0.001	7.1

Legend :

PWV : pulse wave velocity,

Delta PWV = (PWV at month 12) - (PWV at month 3),

MAP : mean arterial blood pressure,

Delta MAP = (MAP at month 12) – (MAP at month 3)

Figure 1 : modifications of internat carotid diameter (A) and intima-media thickness (B) between month 3 and month 12, in the entire population and in subgroups of patients according to the source of the kidney allograft (DD : deceased donor, LD : living donor)

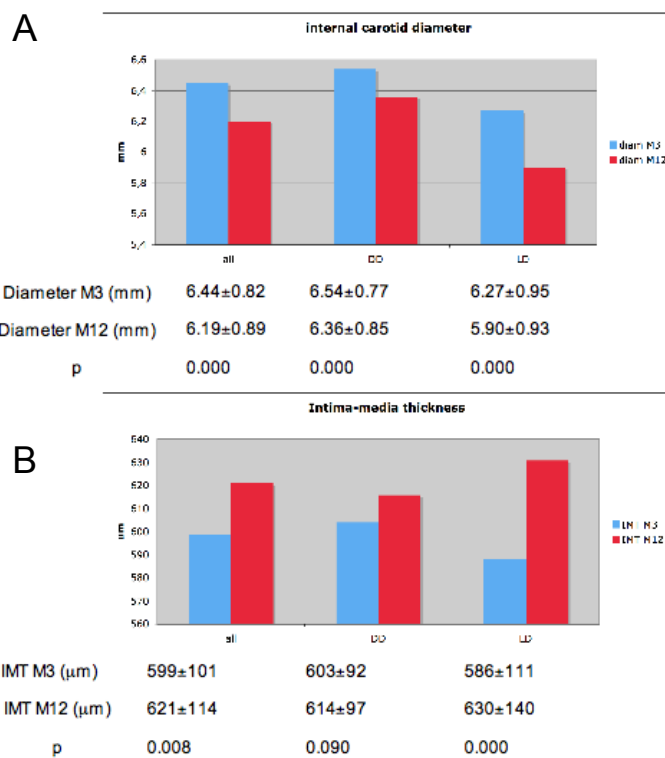


Figure 2 : modification of carotid circumferential wall stress between month 3 and month 12 post-transplantation, according to the source of the kidney allograft.

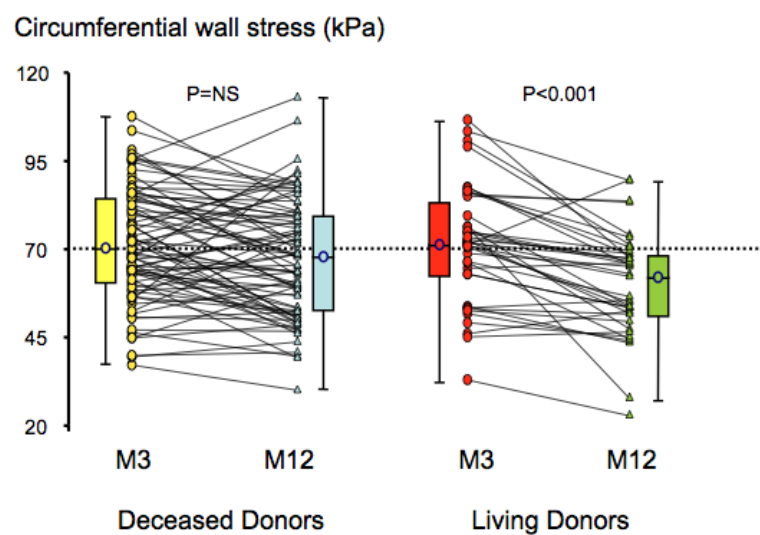


Figure 3 : Modification of pulse-wave velocity during the first year post-transplantation according to the allograft donor age (after adjustment on mean arterial pressure modification), among the 85 patients receiving an allograft from a deceased donor.

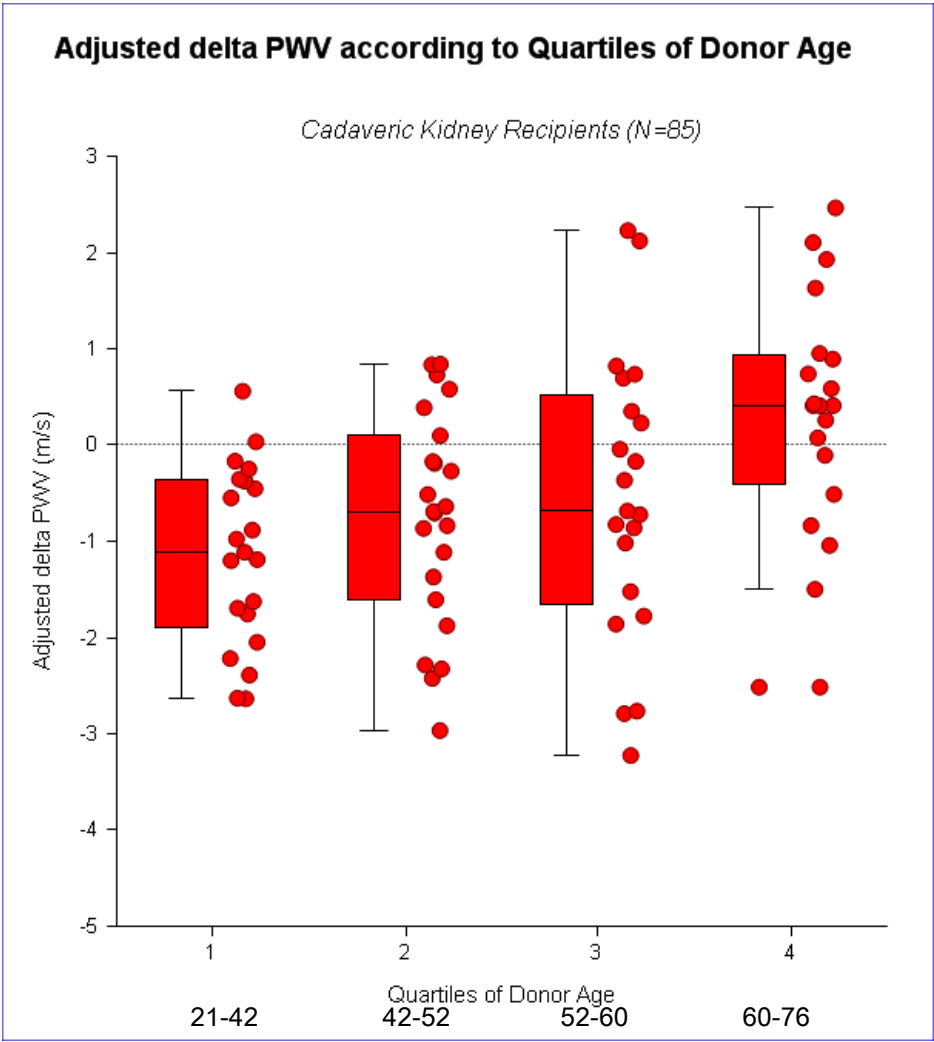
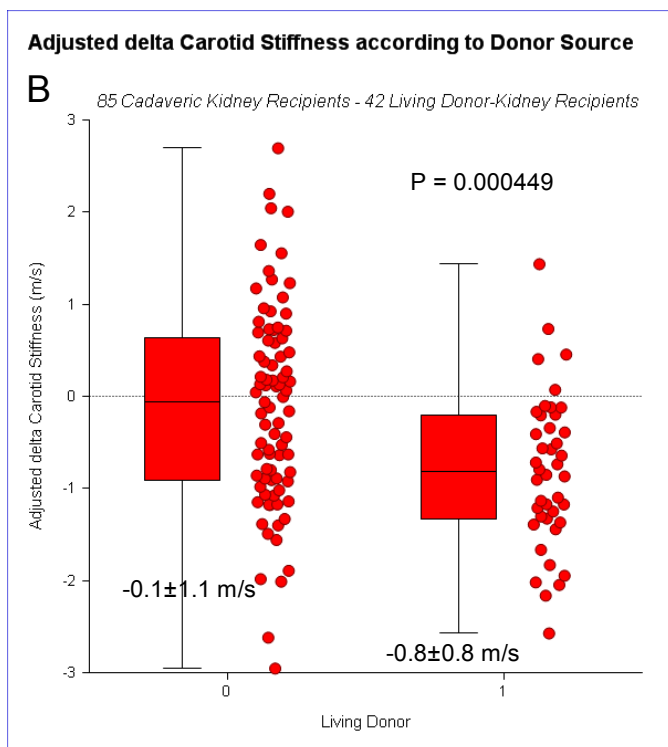
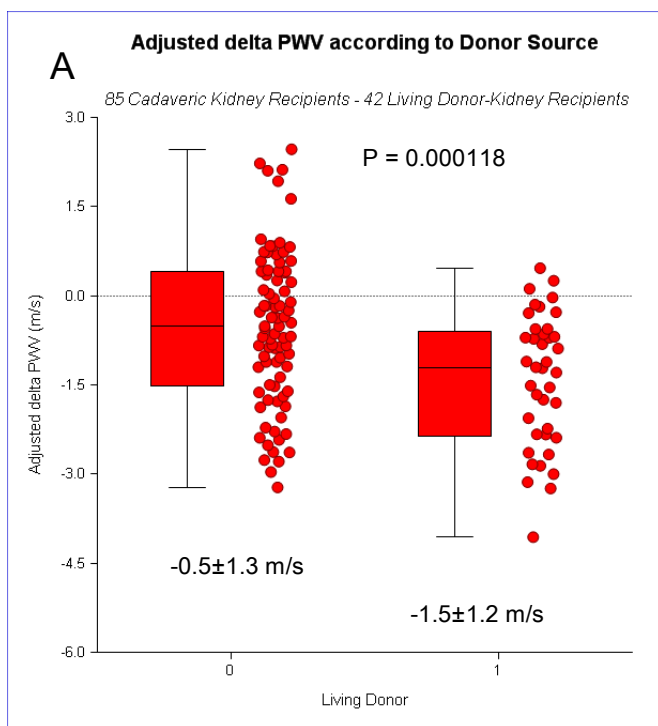


Figure 4 : Modification of pulse wave velocity (PWV) (A) and internal carotid stiffness (B) between month 3 and month 12, according to the source of the kidney allograft (living donor vs deceased donor), after adjustment for mean arterial pressure modification during the same period.



Discussion de l'article 4

Parmi les conclusions de ce travail, on peut souligner les points suivants :

- La VOP moyenne des patients transplantés s'améliore entre M3 et M12.

Ces résultats contrastent avec ceux que nous avons présentés dans notre première étude, où nous n'avions retrouvé une amélioration de la VOP que pour le tertile de patients recevant les reins les plus jeunes. Dans l'étude actuelle, l'amélioration est très significative (11.1 ± 2.2 m/s à M3 vs 10.3 ± 2.2 m/s à M12, $p < 0.001$). Cette discordance entre les 2 études est probablement due à certaines différences entre les populations des deux cohortes. Dans cette 2^e étude, 42/127 patients reçoivent les reins de donneurs vivants, donc des reins de meilleure qualité, ce qui modifie probablement significativement les résultats globaux. On peut d'ailleurs noter qu'une des rares études antérieures à avoir suggéré un rôle bénéfique de la transplantation sur la VOP a été réalisée sur une cohorte de sujets recevant le rein d'un donneur vivant (200), alors que la plupart des études négatives se sont basées sur des cohortes de patients transplantés avec un rein cadavérique (237).

Par ailleurs, dans notre analyse multivariée, il apparaît que le delta VOP est inversement corrélé à la VOP initiale. Etant donné une franche différence entre les VOP M3 de nos deux études (9.3 dans la première, 11.1 m/s dans la seconde), on peut imaginer que l'amélioration de la VOP apparaît uniquement lorsque on étudie des patients ayant une rigidité artérielle de base élevée, comme cela est le cas dans notre étude actuelle.

Dans l'analyse multivariée, le poids statistique du facteur « donneur vivant » dans la détermination de l'amélioration de la VOP est capital, expliquant 12.2% de la variance dans notre modèle. L'analyse confirme également l'importance de l'âge du donneur (que nous avons observé dans notre première étude), responsable de 7.6% de la variance. La pression artérielle moyenne demeure un paramètre essentiel dans la modification de la rigidité artérielle, puisque le Delta de la pression artérielle moyenne explique 8.5% de la variance.

Au total, notre étude démontre une fois de plus l'importance de la qualité du greffon dans l'amélioration de la rigidité aortique en post-transplantation. Des paramètres comme la source du greffon ou l'âge du donneur restent associés à l'amélioration de la VOP, même

après ajustement sur la pression artérielle, la fonction rénale (DFG mesuré ou estimé) ou la protéinurie.

- Le remodelage carotidien est réversible après la greffe rénale, notamment chez le sujet recevant un greffon provenant d'un donneur vivant.

Tous les paramètres définissant le remodelage inadapté du sujet insuffisant rénal se rétablissent, au moins partiellement, dès les premiers mois suivant la greffe. Ainsi, le diamètre carotidien diminue et l'épaisseur intima-média augmente, entraînant ainsi une diminution du stress circonférentiel carotidien. Ces modifications sont essentiellement observées chez les patients recevant des reins de donneur vivant et sont indépendantes de la fonction rénale (DFG estimé), même si en analyse multivariée la protéinurie semble être associée à la modification de la rigidité carotidienne. Il est important de souligner que les deux groupes de patients (DV et DD) avaient les mêmes paramètres carotidiens (diamètre carotidien, EIM, stress circonférentiel) lors de la mesure initiale (M3) ; la différence ne peut donc pas être attribuée à l'existence de lésions vasculaires plus marquées chez les sujets transplantés avec rein cadavérique (et présentant une durée plus longue de traitement par dialyse, avant la greffe).

En analyse multivariée, les rôles de la pression artérielle sur les modifications de la rigidité carotidienne ainsi que du stress circonférentiel sont majeurs. Néanmoins, le rôle de la source du greffon joue également un rôle important dans notre modèle, expliquant 6.9% de la variance de la delta CAS et 3.8% de la delta CWS. Il existe également une relation inverse entre les valeurs initiales de CAS/CWS et les modifications qui surviennent pendant le suivi, confirmant l'hypothèse que plus les lésions initiales sont sévères, plus l'amélioration est significative.

Plusieurs autres points méritent d'être discutés à la lumière de nos résultats :

Quelle est la conséquence de l'amélioration de la VOP chez le patient transplanté rénal ?

L'amélioration de la VOP de près d'1 m/s pendant la durée de l'étude est un élément pronostic très important, si l'on se base sur les données de la littérature. Dans une population non « néphrologique », une telle différence de VOP est équivalente à une différence de 15% de la mortalité cardiovasculaire (15). Dans une population de patients hémodialysés, sa valeur pronostique est encore plus forte, puisque l'augmentation de la

VOP d'une valeur égale à 1 m/s équivaut une augmentation considérable de la mortalité cardiovasculaire avec un OR de 1.39 (95%CI, 1.19-1.62) (13).

Les données reliant VOP et survie, recueillies spécifiquement dans des cohortes de patients transplantés rénaux sont relativement rares :

- Mitchell et al (245) ont ainsi montré récemment, sur une série de 330 patients transplantés et suivis en moyenne pendant 3.8 ± 0.7 années, que la VOP était un très bon marqueur de la mortalité globale, même après ajustement sur la pression artérielle, l'âge du patient, le diabète ou les antécédents cardiovasculaires du receveur.
- L'étude de Verbeke et al (240) a également porté sur une large cohorte de la patients transplantés (n=512). Une exploration vasculaire complète était réalisée à l'inclusion et les patients étaient suivis prospectivement pendant une période moyenne de 5 ans. Un évènement cardiovasculaire, fatal ou non, est survenu dans 95 cas. Les patients présentant une complication cardiovasculaire étaient en moyenne plus âgés, plus souvent diabétiques, avec des antécédents de maladie cardiovasculaire et des chiffres tensionnels plus élevés. Malgré cela, la VOP carotido-fémorale et l'augmentation de pression centrale mesurée par tonométrie d'aplanation sont indépendamment associées au pronostic cardiovasculaire. L'adjonction de ces paramètres permet d'améliorer la valeur prédictive d'un score pronostique basé sur les facteurs de risque CV classiques. A noter que le rôle prédictif de la CRP sur la mortalité CV est confirmé dans cette étude ; par contre le tabagisme et la dyslipidémie ne ressortent pas comme facteurs de risque de morbidité cardiovasculaire dans cette population.
- A contrario, Bahous et al (241) n'ont pas retrouvé de lien entre VOP du sujet transplanté et pronostic vital en post-greffe. Les auteurs ont ici analysé leur série de 95 patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale avec donneur vivant, avec un suivi prospectif de 56 ± 18 mois. Près d'un quart (27.4%) des patients ont atteint le critère primaire de l'étude (combinant le doublement de la créatinine, la mise en dialyse ou la survenue d'un accident cardiovasculaire). Or la VOP des patients greffés ne prédit pas la survenue de ce critère combiné, contrairement à la fonction rénale ou à la présence d'un antécédent de la maladie cardiovasculaire. Par contre, la VOP du donneur, qui a pu être mesurée au début du suivi montre une valeur prédictive « limite » ($p=0.05$) sur la survenue de ce critère, notamment dans le tertile de patients ayant le DFG le plus bas, suggérant toujours ce lien entre qualité du greffon et devenir cardiovasculaire du receveur.
- Une publication récente de Maréchal et al (195) montre que les taux plasmatiques de féuine-A et la quantification des calcifications aortiques sont corrélés au

pronostic cardiovasculaire du sujet transplanté rénal (195). Or, on connaît le lien entre calcifications et rigidité artérielle dans la population générale ou chez l'insuffisant rénal (132, 133, 147, 162) mais aussi l'association entre le niveau de fêtuine-A et la rigidité artérielle chez le sujet en pré-dialyse (157) ou en dialyse (144).

Quel est le rôle du traitement immunosuppresseur dans la modification de la rigidité artérielle en post-transplantation ?

Notre étude ne permet pas d'étudier le rôle des différents traitements immunosuppresseurs utilisés. Les traitements d'induction utilisés sont assez hétérogènes, selon le risque immunologique de chaque receveur, mais le traitement d'entretien est assez uniforme dans notre cohorte, comportant dans la quasi-totalité des patients des corticoïdes à petites doses, une anticalcineurine (tacrolimus ou cyclosporine) et un inhibiteur de l'IMPDH (MMF ou MPA).

Or, les différents immunosuppresseurs utilisés en post-transplantation peuvent interférer avec la rigidité artérielle, en induisant ou en aggravant certains facteurs de risque traditionnels (hypertension, dyslipidémie, diabète), voire en agissant directement sur la paroi vasculaire. Il a ainsi été suggéré que la cyclosporine A pourrait avoir une toxicité endothéliale directe, expliquant le sur-risque cardiovasculaire chez les patients recevant cette anticalcineurine. A contrario, les inhibiteurs de la mTOR, tels que le sirolimus ou l'évérolimus, bien que responsables de dyslipidémies souvent assez sévères semblent dénués de toxicité vasculaire directe. Les inhibiteurs de la mTOR semblent d'ailleurs associés à une protection endothéliale, tout en inhibant la prolifération cellulaire au sein de la paroi vasculaire (246), ce qui explique leur utilisation en transplantation cardiaque (évérolimus utilisé dans la prévention de la vasculopathie d'allogreffe) ou en cardiologie interventionnelle (stents intra-coronaires à élution de sirolimus).

L'analyse de la littérature nous apporte quelques éléments de réponse à cette question :

- Dans l'étude de Seckinger (247), 27 patients transplantés sous cyclosporine ont été randomisés en deux sous-groupes, dont l'un continuait la cyclosporine et l'autre bénéficiait d'une conversion à l'évérolimus à 6 mois de la transplantation. Les patients avaient une mesure de la VOP avant la randomisation puis 9 mois plus tard. Chez les patients poursuivant la cyclosporine, on observe une majoration progressive de la VOP durant la durée de l'étude tandis que la discontinuation de l'anticalcineurine permet une stabilisation de la rigidité artérielle.

- Une étude ancillaire de l'étude prospective CONCEPT (238) a également permis de démontrer l'effet bénéfique de l'arrêt des anticalcineurines. Cette étude française menée par le groupe Spiesser a étudié de façon détaillée 44 patients, traités pendant les 3 premiers mois de la greffe par cyclosporine. A M3 les patients étaient randomisés entre deux groupes, l'un continuant la cyclosporine et l'autre modifiant l'immunosuppression au profit du sirolimus. Comme dans l'étude de Seckinger, la conversion vers l'inhibiteur de la mTOR s'est accompagnée d'une diminution de la pression artérielle brachiale et carotidienne. La VOP, étudiée à 9 mois de la randomisation, s'est significativement améliorée dans le groupe de patients convertis, alors qu'elle s'est légèrement aggravée chez les patients poursuivant la cyclosporine. La différence entre les deux groupes reste significative même après ajustement sur la fonction rénale ou sur la pression artérielle (systolique ou moyenne). De façon concordante, le groupe dans lequel la cyclosporine était arrêtée montrait une amélioration de l'Alx, essentiellement dépendante de la diminution de la VOP. Lorsque qu'on compare l'évolution d'un certain nombre de paramètres biologiques dans les deux groupes, on note que le groupe arrêtant la cyclosporine améliore sa fonction rénale, aggrave le bilan lipidique mais améliore significativement le taux plasmatique d'endothéline (ET-1) ainsi que les marqueurs plasmatiques du stress oxydant. Une autre étude menée par le groupe de Rouen (248) avait déjà suggéré un rôle pathogène de la cyclosporine, observant une différence significative de la fonction endothéliale (étudiée par FMD) entre des patients sous cyclosporine ou sous sirolimus. Même si les phénomènes expliquant cet effet délétère de la cyclosporine sur la paroi artérielle restent à explorer, ces données suggèrent que la modification de l'immunosuppression pourrait faire partie des interventions thérapeutiques pouvant être proposées chez les patients transplantés à haut risque cardiovasculaire.

En ce qui concerne l'importance du traitement d'induction sur le devenir de la rigidité aortique et/ou du remodelage carotidien, nous avons analysés l'impact de chacune des molécules utilisées. Ainsi, l'utilisation ou non d'un traitement d'induction et le choix d'un traitement par anticorps polyclonaux (Thymoglobulines vs anti-IL2R) n'ont aucun retentissement sur les paramètres artériels. En ce qui concerne l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) polyvalentes, administrés dans le cadre de la prévention de rejet humoral chez les patients les plus immunisés, les données sont un peu plus étonnantes. L'utilisation des IgIV est associée à une amélioration de la VOP en analyse univariée ($p=0.0535$), mais cette association n'est pas retrouvée en analyse multivariée.

D'un autre côté, il n'y a aucun lien retrouvé entre l'utilisation des IgIV et les modifications des paramètres carotidiens entre M3 et M12, que cela soit en analyse uni- ou en multivariée.

Quel est le lien entre métabolisme phosphocalcique et modification des paramètres artériels ?

Dans cette étude, nous avons cherché à établir un lien entre le métabolisme phosphocalcique, ses modifications après la greffe rénale et l'amélioration des paramètres artériels. Ainsi, le bilan systématique réalisé chez les patients lors de leur exploration à M3 et à M12 a compris une mesure du score calcique aortique par scanner, un dosage plasmatique des principaux paramètres phosphocalciques (calcium, phosphore, 25-OH vitD, 1,25-OH vitD, PTH), mais aussi des dosages du FGF-23.

Ces dosages n'ont pas encore été colligés pour la totalité des patients inclus dans l'étude et nous avons choisi de ne pas inclure ces analyses dans le manuscrit présenté ci-dessus. L'analyse des résultats partiels nous donne néanmoins quelques indications et pistes qui seront à confirmer dans nos travaux suivants :

- Les calcifications aortiques déterminent la rigidité artérielle. Le score d'Agatston a été mesuré chez 94/127 patients, sans retrouver de différence significative entre les patients recevant des reins de DV vs ceux qui reçoivent des reins de DD. En analyse univariée, le score d'Agatston est corrélé ($p = 0.0001$) à la rigidité aortique de départ (M3), reflétant probablement les conséquences vasculaires de la période précédant la transplantation. Par contre le score calcique n'est pas corrélé au Delta VOP, que cela soit en analyse univariée ou en multivariée.
- Les calcifications aortiques ne sont pas corrélées à la rigidité carotidienne ou au remodelage inadapté de l'artère carotide.
- L'amélioration de la VOP entre M3 et M12 est inversement corrélée, à la valeur de la phosphorémie constatée à M1, en analyse multivariée. Dans notre modèle de régression linéaire, le logP explique 4% de la variance du DeltaVOP. L'hypophosphorémie est souvent constatée dans les premières semaines de la transplantation et il est communément admis que cette anomalie biologique est plutôt rencontrée lorsque le patient a une bonne fonction rénale en post-greffe. Or on sait aujourd'hui que l'hypophosphorémie post-greffe est due à un excès de FGF-23. Le FGF-23 est également appelé phosphatonine car l'un des rôles de cette hormone est précisément la stimulation de l'excrétion tubulaire de phosphore. Or, cette hormone qui est présente à des taux extrêmement élevés dans le sang des patients dialysés, diminue rapidement en post-greffe mais reste à des niveaux

supérieurs à ce qu'on observe en étudiant des sujets ayant une MRC en pré dialyse et présentant une fonction rénale comparable (249).

- L'amélioration de la VOP entre M3 et M12 est associée au taux de FGF-23 mesuré à M3 (pour 55 patients analysés à ce jour). Cette relation est claire sur l'analyse univariée ($p=0.03$), même si cela ne persiste pas à l'analyse multivariée.

5. DISCUSSION GENERALE

5.1 Acteurs du remodelage vasculaire dans la MRC

L'analyse longitudinale de la cohorte RENART (détaillée dans l'article 1) confirme donc les données de la littérature sur la majoration progressive de la rigidité artérielle au cours de la maladie rénale chronique (154). Elle permet surtout de conforter les données préliminaires que notre groupe avait publiées en 2006, sur le remodelage inadapté progressif des gros troncs artériels (153). Les liens qui existent manifestement entre la maladie rénale chronique et ces modifications structurales et fonctionnelles des gros troncs artériels sont, à notre sens, consolidées par nos études réalisés chez le patient transplanté rénal (articles 3 et 4), montrant la réversibilité de ces altérations en post-transplantation, parallèlement à la restauration d'une fonction rénale utile.

Les explications physiopathologiques évoquées pour interpréter ces modifications artérielles sont multiples mais elle sont encore en grande partie hypothétiques, en l'absence de modèle animal bien documenté. Parmi les pistes explorées par les différentes équipes, certaines méritent d'être discutées plus en détail :

- a. Le lien entre calcifications vasculaires et rigidité artérielle a été proposé par plusieurs auteurs, avec de nombreux articles publiés dans le domaine de la MRC montrant une progression parallèle et une interdépendance de ces deux paramètres (85, 132, 147, 162). Par ailleurs, plusieurs études ont retrouvé, dans le contexte de la MRC, une association entre la rigidité et divers marqueurs impliqués dans « l'ostéogénèse » vasculaire, tels la phosphorémie (156, 159), la vitamine D (83, 159), l'ostéoprotégérine (158) ou la fétuine-A (157). Conceptuellement, on peut supposer que la constitution de plaques calcifiées au sein de la média artérielle peut retentir sur la compliance de l'artère, d'autant que la dégradation des fibres d'élastine constitue l'une des étapes initiales de la formation de ces calcifications (121, 250). Néanmoins il a déjà été souligné que l'apparition des calcifications est plus tardive que l'altération de la rigidité artérielle (85) et que les deux phénomènes ne sont pas toujours contemporains. Par ailleurs, le parallélisme entre calcification et rigidité n'a pas été prouvé pour toutes les formes de calcifications, ni dans toutes les populations de patients. Ainsi, chez

le patient dialysé, la rigidité artérielle a été assez bien corrélée aux calcifications aortiques (84, 137) mais pas aux calcifications coronaires (132). Notre étude réalisée chez le transplanté (article 4) confirme la dissociation possible entre ces deux processus : chez nos patients la rigidité aortique s'améliore rapidement après le greffe, alors que les données de la littérature (251), tout comme les quelques résultats préliminaires obtenus dans notre série montrent que les calcifications aortiques ou coronaires ne diminuent pas significativement, du moins dans des délais aussi courts.

- b. Le rôle de l'activation du système rénine-angiotensine, quasi-constante dans la MRC, mérite probablement d'être évalué. Il existe de solides données expérimentales montrant que l'angiotensine II et l'endothéline ont un rôle préfibrosant dans la paroi aortique (82, 252), en stimulant la production de collagène de type 1. Par ailleurs, l'angiotensine II induit une activation inflammatoire de la cellule musculaire lisse vasculaire (72) et facilite la production de métalloprotéases (73), dont la participation dans le remodelage de la paroi vasculaire est cruciale (cf infra). Quant aux propriétés pro-fibrosantes de l'aldostérone, elles ont été démontrées tant au sein du tissu myocardique que dans la paroi artérielle (75, 253). La diminution de la rigidité aortique grâce à l'utilisation de bloqueurs du SRA et de la spironolactone a été prouvée par plusieurs études, indépendamment de la baisse de la pression artérielle induite par ces agents anti-hypertenseurs (78, 254). On sait aujourd'hui que la diminution de la pression pulsée centrale induite par les IEC dépend non seulement de leur action directe sur la rigidité artérielle mais aussi de leur action sur les ondes de réflexion, par le biais de la vasodilatation des artères de plus petit calibre. Ces molécules (IEC et ARA2) ont ainsi une action bénéfique reconnue en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire, en comparaison avec d'autres classes médicamenteuses d'antihypertenseurs, comme cela a été démontré dans l'étude CAFE (25).
- c. Un autre acteur métabolique lié à l'insuffisance rénale intervient potentiellement dans la genèse des lésions vasculaires : les produits avancés de la glycosylation (AGE). Ces composants, dont la concentration plasmatique augmente dans le diabète mais aussi au cours de la maladie rénale chronique, agissent sur les fibres de collagène de la paroi vasculaire. Les AGE créent des ponts (cross-link) entre les fibres de collagène, rendant ainsi la paroi vasculaire moins souple lors de la distension (255). La glycation du collagène va également induire une

sénescence accélérée des cellules endothéliales (256). Le lien entre AGE et rigidité artérielle n'a pas été établi à ce jour en pratique clinique, mais les grandes études, réalisées dans la population générale (257, 258) ou chez le patient insuffisant rénal (154) ont clairement montré un lien indépendant entre rigidité aortique et glycémie.

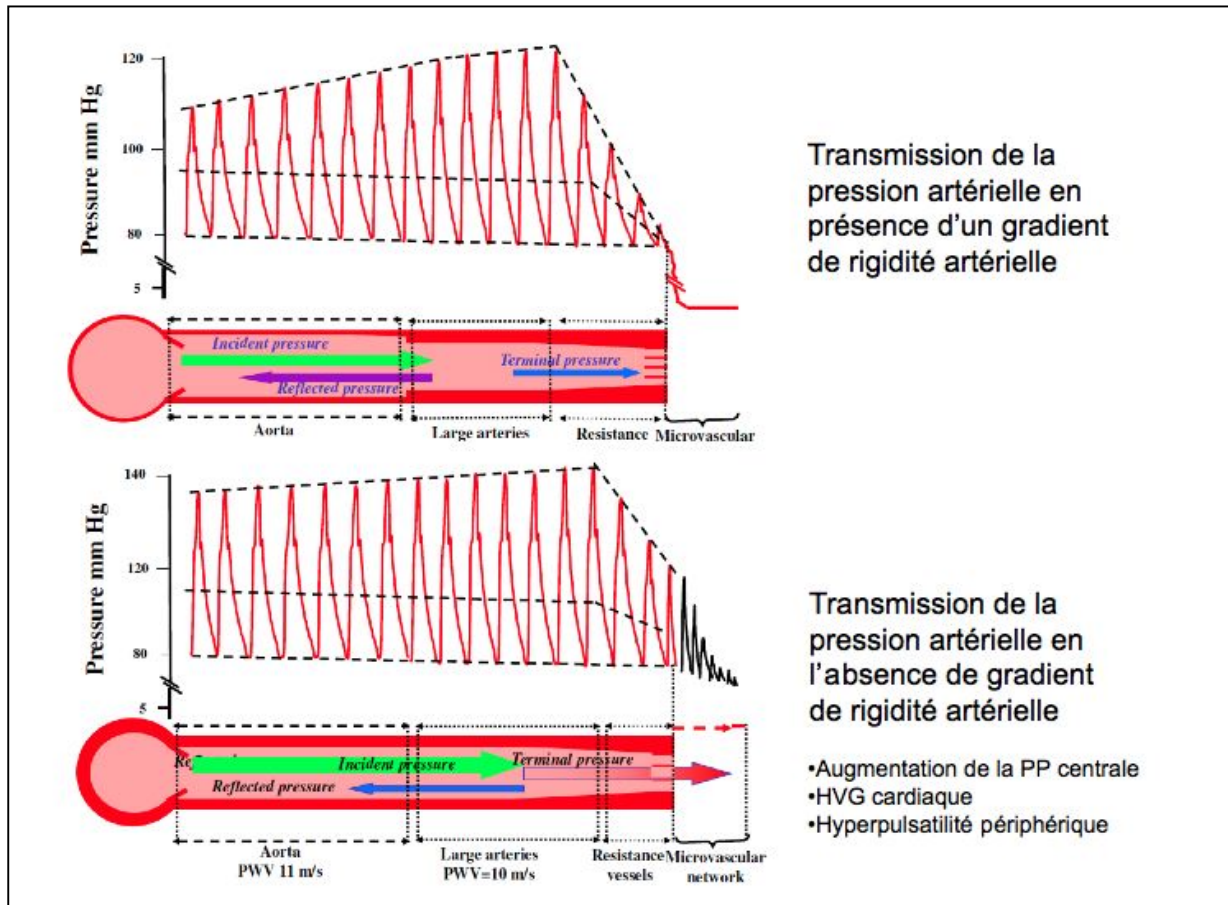
- d. Par ailleurs, l'insuffisance rénale chronique pourrait agir sur la paroi vasculaire par le biais de l'inflammation. Plusieurs études ont retrouvé une relation entre l'inflammation chronique, la perte de la compliance artérielle et l'athérosclérose infra-clinique dans le cadre de la MRC (71). Des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-18 ou le TGF-beta influencent la fonction endothéliale, inhibent la NO synthase ou induisent la production de l'endothéline-1, dont le rôle pré-fibrosant a été détaillé ci-dessus.

Même s'il est difficile de déterminer avec précision quel est le facteur le plus agressif pour la paroi vasculaire, on sait désormais que les modifications structurales qui sont déclenchées ou entretenues par ces différents facteurs aboutissent à une dégradation de l'élastine et une production accrue de fibres de collagène au sein de la paroi des artères élastiques. La dégradation des fibres élastiques a ainsi pu être mesurée par le dosage plasmatique des peptides dérivés de l'élastine (161), dans une étude portant sur 200 patients insuffisants rénaux, explorés avant le stade de la dialyse. Dans cette étude, la concentration plasmatique de ces peptides est corrélée non seulement à la rigidité aortique (VOP) mais aussi au pronostic cardiovasculaire des patients. Toujours dans cette même étude, la VOP est également associée à la concentration plasmatique de certaines protéases impliquées dans le renouvellement de la matrice extracellulaire, telles que la métalloprotéase MMP-2 ou la cathépsine-S. Les métalloprotéases sont secrétées par les cellules inflammatoires qui infiltrent la paroi vasculaire ; il a été démontré que l'angiotensine II ou le thromboxane sont des agents circulants stimulant leur production. L'activité MMP-2 plasmatique avait déjà été corrélée à la rigidité artérielle chez le patient hypertendu (259). Chung et al ont rapporté, en 2009 (62), une étude de l'expression intra-artérielle de MMP2 et MMP-9, au cours de la MRC. Ces auteurs ont ainsi démontré que la production locale de MMP-2 était associée à la rigidité aortique mais aussi à la dégradation des fibres d'élastine et à la présence de calcifications pariétales. Pour finir, une large étude réalisée chez des patients en pré-dialyse (160) a montré que la rigidité artérielle était indépendamment corrélée à la concentration plasmatique de PIIINP, un marqueur du turn-over du collagène, suggérant un lien majeur entre le métabolisme du collagène et la constitution des lésions vasculaires observées dans la maladie rénale chronique (260).

5.2 Influence de la rigidité artérielle sur le déclin de la fonction rénale

Le lien qui relie rigidité artérielle et déclin de la fonction rénale fait intervenir la notion l'hyperpulsatilité périphérique. Effectivement, comme cela a été détaillé ci-dessus, l'augmentation de la rigidité artérielle conduit à l'augmentation de la pression pulsée centrale, avec un écart qui se creuse entre les pressions artérielles systoliques et diastoliques. Cette pulsatilité centrale se transmet le long de l'arbre artériel, notamment lorsque la rigidité des gros troncs artériels augmente. La majoration de la rigidité artérielle centrale conduit effectivement à la perte du mismatch d'impédance qui existe physiologiquement entre les artères élastiques de gros calibre et les artères musculaires de plus petit calibre. Ce mismatch a une importance physiopathologique majeure, car il est en partie responsable de la réflexion de l'onde incidente de pression mais aussi de la dissipation progressive de l'énergie mécanique véhiculée par l'onde de pression, avant que celle-ci n'arrive en périphérie (224). (fig 28)

Figure 28



Les tissus à bas flux sanguin (muscles squelettiques) ont un réseau artériolaire très résistif, dits à haute impédance, qui résiste assez bien à une augmentation de la pression sanguine. Cela n'est pas le cas pour les organes à haut flux, tels le cerveau, le cœur ou les reins, dont le réseau artériolaire a dû développer des mécanismes de protection aux variations tensionnelles. Devant une augmentation aiguë de la pression de perfusion de ces tissus, on constate ainsi la contraction des cellules musculaires lisses de la paroi artériolaire, diminuant le diamètre du vaisseau et augmentant la résistance vasculaire, ce qui permet de maintenir un flux sanguin stable (261). La mise en action de ce tonus myogène va augmenter le stress circonférentiel, qui est exercé non seulement sur la matrice extracellulaire mais aussi sur le cytosquelette de la cellule musculaire lisse, induisant des processus cellulaires complexes (activation, hyperplasie, migration). A plus long terme, la persistance d'une pression artérielle élevée va ainsi conduire au remodelage de la paroi vasculaire, restaurant le stress circonférentiel, mais au prix d'une hypertrophie concentrique, avec augmentation de l'épaisseur de la paroi et diminution du diamètre interne de la lumière vasculaire (262). Ces deux processus semblent plus sensibles aux variations de la pression artérielle pulsée qu'aux variations de la pression artérielle moyenne (263-265). De ce fait on peut imaginer qu'il s'agisse de mécanismes développés pour protéger les tissus à haut flux de l'hyperpulsatilité et notamment des pressions systoliques très élevées, en majorant leur résistance artérielle. L'activation de ces mécanismes de protection se fait néanmoins avec un coût non négligeable. Si la résistance artérielle augmente (en réaction à une majoration de la pression pulsée) mais que la pression artérielle moyenne reste stable (ce qui est le cas dans les situations caractérisées par une rigidité artérielle accrue), le flux sanguin (proportionnel au ratio pression moyenne / résistance) va nécessairement chuter. Il s'ensuit une ischémie tissulaire liée à une diminution permanente de la perfusion tissulaire, rénale cérébrale ou cardiaque, avec toutes les conséquences que cela engendre. Cette ischémie est particulièrement importante lors d'épisodes transitoires de chute de la pression artérielle moyenne : dans des conditions normales, les mécanismes d'autorégulation permettent de lever la vasoconstriction et d'augmenter la perfusion distale. Ceci devient rapidement impossible lorsque le remodelage artériolaire empêche l'ajustement rapide du diamètre artériel et le maintien du flux sanguin, nécessaire à la viabilité des cellules constituant les différents tissus.

Le glomérule est une structure tissulaire qui, de base, est exposée à une pression de perfusion élevée, permettant une différence de pression transmembranaire nécessaire à la filtration. La transmission de l'hyperpulsatilité sanguine dans le lit capillaire du glomérule (voire en aval du glomérule, via le système porte artériel intrarénal) va conduire à

l'accumulation de lésions endothéliales, puis à l'altération de la membrane basale glomérulaire, retentissant sur la barrière de filtration et donc le débit de protéinurie. La pression pulsée a ainsi été associée au degré de protéinurie (265, 266), mais aussi au déclin plus rapide de la fonction rénale (214, 267).

Nos données montrent donc bien que le lien qui unit le remodelage artériel et la dysfonction rénale est probablement bi-directionnel. Ceci aboutit à un cercle auto-entretenu qui amplifie les deux processus et qui explique tant le risque cardiovasculaire majeur associé à la MRC, que la vitesse accrue de dégradation de la fonction rénale chez le patient polyvasculaire. Parmi les moyens thérapeutiques qui permettent de freiner ce cercle vicieux on peut bien sûr citer les inhibiteurs du SRA (IEC/ARA2) qui ont montré une efficacité documentée, tant dans le domaine de la néphro-protection (268, 269) que dans les essais thérapeutiques visant spécifiquement la rigidité artérielle et ses conséquences hémodynamiques (25, 254, 270). Mais le meilleur exemple d'intervention thérapeutique permettant de stopper cette boucle d'amplification est la transplantation rénale. Nos données ainsi que celles de la littérature confirment que la greffe rénale permet, par la quasi-normalisation de la fonction rénale, non seulement la réversibilité des modifications artérielles secondaires à la MRC mais aussi l'amélioration du pronostic cardiovasculaire des patients (164, 165, 167).

5.3 Impact du remodelage artériel sur la survie des patients insuffisants rénaux

Notre étude longitudinale (article 2) montre bien que les modifications artérielles survenant au cours de la progression de la MRC ont des conséquences majeures sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire des patients insuffisants rénaux, bien avant le stade de la dialyse chronique. L'impact du remodelage artériel et de ses conséquences hémodynamiques sur la survie des patients a probablement de multiples explications. Parmi celles-ci, on peut retenir les conséquences myocardiques de la rigidification aortique (HVG, insuffisance cardiaque, AC/FA), le lien qui unit artériosclérose et athérosclérose ou l'implication potentielle de rigidité artérielle dans la stimulation du système sympathique autonome.

- a. Conséquences cardiaques de l'augmentation de la rigidité artérielle : Nous avons déjà abordé les conséquences connues de l'augmentation de la rigidité artérielle centrale sur le myocarde (cf chapitre 1). La majoration de la pression pulsée aortique et donc de la post-charge ventriculaire va conduire à une hypertrophie ventriculaire gauche. Or, l'HVG va accroître les besoins énergétiques du

myocarde, alors même que sa perfusion sanguine est moins efficace dans ce contexte, par diminution de la pression artérielle diastolique. Le risque est donc une ischémie myocardique, parfois même en l'absence de maladie athéromateuse coronaire constituée. Par ailleurs l'HVG peut aboutir à une insuffisance cardiaque diastolique (par anomalie de la relaxation du muscle cardiaque), mais surtout à des troubles du rythme cardiaque comme la fibrillation auriculaire. Un point restant peu étudié est le rôle de l'hypervolémie chronique chez le patient IRC. En effet, le patient porteur d'une maladie rénale chronique est fréquemment en surcharge hydrosodée et de plus, au stade de la dialyse, il existe également une « surcharge de débit », liée à la présence d'une fistule artérioveineuse (FAV). Nous savons aujourd'hui que la fermeture de la FAV, dans la période post-transplantation contribue à l'amélioration de l'hypertrophie ventriculaire gauche (271), mais aucune étude n'a démontré un rôle dans l'évolution de la rigidité artérielle. D'un autre côté, il a déjà été suggéré que dans certaines situations, le taux de BNP (marqueur indirect de la volémie) était lié à la VOP(272).

Dans la MRC l'HVG est beaucoup plus fréquente que dans la population générale, touchant 50 à 70% des patients dans les stades 3 et 4 mais près de 90% des patients au stade 5 (106). Il s'agit d'un marqueur pronostic cardiovasculaire majeur dans cette population (116, 273, 274), qui s'améliore après la transplantation rénale (275). Indépendamment de la rigidité artérielle, d'autres facteurs liés à la dysfonction rénale, tels le FGF-23 (106), semblent contribuer à la prévalence accrue de l'HVG chez le patient insuffisant rénal. Les troubles du rythme supraventriculaire (AC/FA) ont été clairement associés à l'hypertrophie ventriculaire gauche (276, 277) mais aussi à la rigidité aortique (119). Or, l'incidence de l'AC/FA est 2 à 3 fois plus fréquente dans la MRC que dans la population générale (278) et devient même un problème majeur au stade de la dialyse chronique (279), en raison du risque cérébro-vasculaire mais aussi du risque iatrogène accru lié au traitement anticoagulant dans cette population. Pour finir, l'insuffisance cardiaque congestive, favorisée par la dysfonction diastolique du ventricule gauche est une cause importante de morbi-mortalité dans la population néphrologique, bien avant le stade de la dialyse chronique (53). Dans le registre français REIN, on note que 27.7% des patients arrivent au stade terminal de la MRC avec un antécédent d'insuffisance cardiaque, dont 9.2% au stade III ou IV selon la classification AHA de l'insuffisance cardiaque.

- b. Relation entre artériosclérose et athérome : Les liens qui existent entre ces deux pathologies artérielles sont en grande partie médiées par l'hyperpulsatilité, dont le mécanisme a été abordé plus haut. Les modifications dans la tension intramurale, au sein de la paroi artérielle, sont désormais reconnues comme l'un des paramètres influençant la progression de la maladie athéromateuse (280). Le stress cyclique favorise l'accumulation de lipides dans la paroi artérielle (281), l'expression de molécules d'adhésion sur la surface de la cellule endothéliale et la migration des cellules inflammatoires au sein de la paroi artérielle (282), la libération de molécules comme le PAI-1 et les métalloprotéases au sein de la plaque d'athérome (283, 284), tout en augmentant localement le stress oxydant (285). Même si le lien direct avec la rigidité artérielle n'a pas encore été prouvé, on sait que l'insuffisance rénale accroît le risque d'infarctus myocardique (286) ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (287), par le biais d'une athérosclérose accélérée (114). Or, ces pathologies liées à l'athérome contribuent à la mortalité du patient insuffisant rénal, avec une mortalité qui est beaucoup plus importante en cas de MRC que chez le sujet sans dysfonction rénale (288, 289)
- c. Rigidité artérielle et système sympathique autonome : Pour finir, une des hypothèses pouvant expliquer le lien entre les modifications artérielles des gros troncs et la surmortalité cardiovasculaire chez le patient insuffisant rénal est l'activation du système sympathique autonome. L'activation du système sympathique est connue de longue date, tant dans l'HTA résistante que dans l'insuffisance rénale chronique, dès les stades initiaux de la MRC (290). Ses conséquences cardiovasculaires sont multiples, tant sur l'aggravation de l'hypertension artérielle, que sur le myocarde, en stimulant l'hypertrophie ventriculaire gauche et en favorisant la survenue de troubles du rythme, qui expliquent probablement l'incidence accrue de la mort subite dans l'insuffisance rénale chronique (291). L'une des causes de la majoration du tonus sympathique est la diminution, voire la perte de la sensibilité du baroréflexe. Ce baroréflexe est dépendant de différents types de barorécepteurs, dont certains sont situés sur la carotide et sur la crosse aortique. Les modifications des propriétés mécaniques de la carotide influencent la sensibilité du baroréflexe (292-295). Dans la MRC, le lien entre rigidité et sensibilité du baroréflexe a déjà été démontré (296), tout comme l'association entre activation du système sympathique et mortalité cardiovasculaire (297). Ces données pourraient conduire, à terme, à des applications cliniques : il a été récemment démontré que la stimulation des

barorécepteurs carotidiens pouvait améliorer l'hypertension artérielle (298) et sans doute atténuer les conséquences cardiaques et vasculaires de l'hyperactivité sympathique. Nous avons récemment mis en place dans le laboratoire une technique permettant l'étude non invasive de la composante neurale et vasculaire du baroréflexe à partir de la variabilité de la distension carotidienne. Nous avons réservé les premières études aux grandes cohortes épidémiologiques (manuscrit par Luca Zanolli, soumis à Hypertension) mais il sera intéressant de mesurer ces paramètres chez le patient insuffisant rénal.

6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nos études ont donc permis d'apporter quelques arguments supplémentaires pour étayer l'hypothèse que la maladie rénale chronique influence les modifications vasculaires qui sont observées dans ce contexte. Ce remodelage vasculaire inadapté reste à ce jour spécifique du patient insuffisant rénal, mais nous avons montré qu'il est associé à un pronostic défavorable, tant sur le plan rénal que cardiovasculaire. La nature du médiateur métabolique à l'origine de ce remodelage reste encore à déterminer, mais l'analyse de nos données obtenues chez le patient transplanté nous donnera sans doute quelques pistes étiologiques, notamment sur le rôle que le FGF-23 pourrait jouer, soit dans le cadre de son action sur le métabolisme phosphocalcique, soit par action directe sur l'appareil cardiovasculaire, comme cela a été récemment démontré dans le myocarde.

Les prochaines étapes de notre projet s'articulent donc en partie autour de l'identification de ce chaînon manquant reliant MRC et modifications artérielles. A côté de l'étude des propriétés mécaniques et fonctionnelles des gros troncs artériels, nous souhaiterions compléter les explorations vasculaires par une étude de la fonction endothéliale, une analyse des microparticules endothéliales, une analyse plus fine de l'activité sympathique et de sa régulation au cours de la MRC et après transplantation rénale. Le lien entre fonction rénale et amélioration des paramètres artériels en post-transplantation sera également étudié grâce à l'analyse des biopsies rénales systématiques réalisées chez tous les patients inclus dans notre étude prospective, qui est actuellement en cours. Pour finir, nous prévoyons une analyse de la fonction rénale à long terme et de la survenue d'évènements cardiovasculaires pour nos 2 cohortes de patients transplantés, afin d'établir la valeur pronostique des paramètres artériels dans cette population.

En collaboration avec le Centre d'Investigations Cliniques de l'HEGP (Dr Marie Briet), le Service de Pharmacologie (Pr Pierre Boutouyrie) et d'un réseau international d'experts (Gand, Brescia, Montréal, Baltimore), nous allons poursuivre les investigations sur les facteurs causaux du remodelage inadapté de la MRC, au travers de modèles animaux, qui seuls peuvent donner des explications physiopathologiques. Ce projet a récemment été proposé pour financement à la fondation LEDUC.

A plus long terme, nous souhaiterions conduire un essai interventionnel, comparant diverses stratégies thérapeutiques (choix des traitements immunosuppresseurs ou antihypertenseurs,

objectifs tensionnels, interventions sur le métabolisme phosphocalcique) et étudiant les conséquences qu'elles peuvent avoir sur l'évolution des paramètres artériels, dans le cadre de la MRC ou après transplantation rénale. On espère ainsi que la compréhension des mécanismes impliqués dans ce processus artériel ouvrira des perspectives thérapeutiques et contribuera à améliorer le pronostic cardiovasculaire de nos patients insuffisants rénaux.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Nichols WW, O'Rourke MF, McDonald DA. McDonald's blood flow in arteries : theoretic, experimental, and clinical principles. 5th ed. London New York: Hodder Arnold ; Distributed in the U.S.A. by Oxford University Press; 2005.
2. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(21):2588-605.
3. Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2338-50.
4. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):592-6.
5. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-70.
6. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505-11.
7. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657-63.
8. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3384-90.
9. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236-41.
10. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003 May;34(5):1203-6.
11. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):10-5.
12. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct 15;106(16):2085-90.

13. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434-9.
14. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2117-24.
15. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27.
16. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):883-91.
17. Safar ME. De-stiffening drug therapy and blood pressure control. *Integr Blood Press Control*. 2010;3:1-9.
18. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 1998 Sep;32(3):570-4.
19. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, Kisters K, Rahn KH, Hausberg M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens*. 2002 Jan;20(1):79-84.
20. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML, group Ss. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J*. 2005 Jun;26(12):1213-20.
21. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 1;46(9):1753-60.
22. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001 Sep;38(3):434-8.
23. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002 Mar 1;39(3):735-8.
24. Weber T, O'Rourke MF, Lassnig E, Porodko M, Ammer M, Rammer M, et al. Pulse waveform characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Hypertens*. 2010 Apr;28(4):797-805.
25. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213-25.
26. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010 Aug;31(15):1865-71.
27. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*. 1994 May 19;330(20):1431-8.

28. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1998 Oct 13;98(15):1504-9.
29. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1387-93.
30. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension*. 2000 May;35(5):1049-54.
31. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X, Benetos A, Lacolley P, Abergel E, et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension*. 1995 Apr;25(4 Pt 1):651-9.
32. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Jun;20(6):1622-9.
33. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93-111; quiz 89-90.
34. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000 Mar 1;151(5):478-87.
35. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997 Sep 15;146(6):483-94.
36. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):14-22.
37. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke*. 2004 Dec;35(12):2788-94.
38. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006 Jan;37(1):87-92.
39. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004 Mar 9;109(9):1089-94.
40. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1431-43.

41. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796-803.
42. Koivisto T, Hutri-Kahonen N, Juonala M, Koobi T, Aatola H, Lehtimäki T, et al. Apolipoprotein B is related to arterial pulse wave velocity in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2011 Jan;214(1):220-4.
43. Yang EY, Chambless L, Sharrett AR, Virani SS, Liu X, Tang Z, et al. Carotid arterial wall characteristics are associated with incident ischemic stroke but not coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):103-8.
44. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):445-8.
45. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
46. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1341-52.
47. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2034-47.
48. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 22;164(6):659-63.
49. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 17;50(3):217-24.
50. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Diez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011 Sep;80(6):572-86.
51. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
52. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):238-48.
53. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):489-95.
54. Collins AJ, Li S, St Peter W, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Nov;12(11):2465-73.

55. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006 Feb;69(3):560-4.
56. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009 Nov 19;361(21):2019-32.
57. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2085-98.
58. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004 Oct;84(4):1381-478.
59. Kals J, Kampus P, Kals M, Zilmer K, Kullisaar T, Teesalu R, et al. Impact of oxidative stress on arterial elasticity in patients with atherosclerosis. *Am J Hypertens.* 2006 Sep;19(9):902-8.
60. Stam F, van Guldener C, Schalkwijk CG, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 May;18(5):892-8.
61. Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V, Cerini C, Berland Y, Dignat-George F, et al. The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. *J Thromb Haemost.* 2007 Jun;5(6):1302-8.
62. Chung AW, Yang HH, Kim JM, Sigrist MK, Chum E, Gourlay WA, et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-2 in the arterial vasculature contributes to stiffening and vasomotor dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2009 Sep 1;120(9):792-801.
63. Coll B, Rodriguez JA, Craver L, Orbe J, Martinez-Alonso M, Ortiz A, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-10 are associated with the severity of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010 Dec;78(12):1275-80.
64. Schwedhelm E, Boger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011 May;7(5):275-85.
65. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, Allajar D, Spijkerman A, Schalkwijk C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int.* 2005 Nov;68(5):2230-6.
66. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet.* 2001 Dec 22-29;358(9299):2113-7.
67. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension.* 2005 Jul;46(1):194-9.
68. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension.* 2010 Feb;55(2):333-8.
69. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1173-7.

70. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Jun;16(6):1189-97.
71. Porazko T, Kuzniar J, Kuzstal M, Kuzniar TJ, Weyde W, Kuriata-Kordek M, et al. IL-18 is involved in vascular injury in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb;24(2):589-96.
72. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Jul;19(7):1623-9.
73. Takagishi T, Murahashi N, Azagami S, Morimatsu M, Sasaguri Y. Effect of angiotensin II and thromboxane A2 on the production of matrix metalloproteinase by human aortic smooth muscle cells. *Biochem Mol Biol Int*. 1995 Feb;35(2):265-73.
74. Brown NJ. Aldosterone and vascular inflammation. *Hypertension*. 2008 Feb;51(2):161-7.
75. Leibovitz E, Ebrahimian T, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone induces arterial stiffness in absence of oxidative stress and endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2009 Nov;27(11):2192-200.
76. Safar ME, Millasseau S, Mahmud A, Blacher J. Relations between large artery structure and function and aldosterone. *J Hypertens*. 2011 Sep;29(9):1676-83.
77. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, Ducharme A, Arnold JM, Tardif JC, et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension*. 2007 Jun;49(6):1271-7.
78. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 4;54(6):505-12.
79. Frimodt-Moller M, Kamper AL, Strandgaard S, Kreiner S, Nielsen AH. Beneficial effects on arterial stiffness and pulse-wave reflection of combined enalapril and candesartan in chronic kidney disease - a randomized trial. *PLoS One*. 2012;7(7):e41757.
80. Zieman SJ, Melenovsky V, Clattenburg L, Corretti MC, Capriotti A, Gerstenblith G, et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 2007 Mar;25(3):577-83.
81. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroot RC, et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*. 2001 Sep 25;104(13):1464-70.
82. Flamant M, Tharaux PL, Placier S, Henrion D, Coffman T, Chatziantoniou C, et al. Epidermal growth factor receptor trans-activation mediates the tonic and fibrogenic effects of endothelin in the aortic wall of transgenic mice. *FASEB J*. 2003 Feb;17(2):327-9.
83. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):613-20.
84. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;19(9):1827-35.

85. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2010 Jan;28(1):163-9.
86. Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan;20(1):164-71.
87. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2131-8.
88. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2208-18.
89. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):520-8.
90. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. 2008 Sep;156(3):556-63.
91. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Sr., Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007 May 14;167(9):879-85.
92. Naves-Diaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernandez-Martin JL, Rodriguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1938-47.
93. Bhuriya R, Li S, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: an analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2009 Apr;53(4 Suppl 4):S3-10.
94. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008 Jun;73(11):1296-302.
95. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1629-37.
96. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int*. 2009 Nov;76(9):977-83.
97. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007 Oct;72(8):1004-13.
98. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007 May;49(5):1063-9.
99. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Sep;22(9):1603-9.

100. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Nov 6;376(9752):1543-51.
101. Heine GH, Seiler S, Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Aug;27(8):3072-81.
102. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis*. 2009 Aug;205(2):385-90.
103. Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, Yamada S, Shioi A, Yamakawa T, et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporos Int*. 2006 Oct;17(10):1506-13.
104. Mirza MA, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2):546-51.
105. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Colterone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2545-52.
106. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011 Nov;121(11):4393-408.
107. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011 Jun 15;305(23):2432-9.
108. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1913-22.
109. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):584-92.
110. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2792-6.
111. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med*. 2010 May 18;152(10):640-8.
112. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 1974 Mar 28;290(13):697-701.
113. Lowrie EG, Lazarus JM, Hampers CL, Merrill JP. Editorial: Cardiovascular disease in dialysis patients. *N Engl J Med*. 1974 Mar 28;290(13):737-8.
114. Drueke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Dec;6(12):723-35.

115. Ritz E, Strumpf C, Katz F, Wing AJ, Quellhorst E. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. *Hypertension*. 1985 Nov-Dec;7(6 Pt 2):II118-24.
116. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Dec;12(12):2768-74.
117. Girerd X, Laurent S, Pannier B, Asmar R, Safar M. Arterial distensibility and left ventricular hypertrophy in patients with sustained essential hypertension. *Am Heart J*. 1991 Oct;122(4 Pt 2):1210-4.
118. van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, Henry RM, Stehouwer CD, Smulders YM, et al. Independent associations of glucose status and arterial stiffness with left ventricular diastolic dysfunction: an 8-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1258-64.
119. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2007 Feb 21;297(7):709-15.
120. Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Arcaro G, Targher G. Increased Pulse Pressure Independently Predicts Incident Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jul 26.
121. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jul;20(7):1453-64.
122. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;4(12):1892-900.
123. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000 Sep 29;87(7):E10-7.
124. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1478-83.
125. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, Seliger SL, Shlipak MG, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;20(2):381-7.
126. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;20(2):397-404.
127. Braun J, Asmus HG, Holzer H, Brunkhorst R, Krause R, Schulz W, et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol*. 2004 Aug;62(2):104-15.
128. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis*. 2011 Nov;58(5):826-34.
129. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb;22(2):508-14.

130. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996 Mar;27(3):394-401.
131. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, Mohler ER, 3rd, Lash J, Yang W, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis.* 2011 Oct;58(4):519-26.
132. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Apr;71(8):802-7.
133. McEniery CM, McDonnell BJ, So A, Aitken S, Bolton CE, Munnery M, et al. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension.* 2009 Mar;53(3):524-31.
134. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008 Mar 27;358(13):1336-45.
135. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Sep;18(9):1731-40.
136. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(5):438-41.
137. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2001 Oct;38(4):938-42.
138. DeLoach SS, Joffe MM, Mai X, Goral S, Rosas SE. Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Apr;24(4):1314-9.
139. Schanckel K, Robinson J, Bloom RD, Guerra C, Rader D, Joffe M, et al. Determinants of coronary artery calcification progression in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007 Sep;7(9):2158-64.
140. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int.* 1990 Jan;37(1):137-42.
141. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, Wikstrom B, Jensen PB, Krzesinski JM, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;6(1):153-9.
142. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001 Feb 20;103(7):987-92.
143. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Feb;66(2):246-50.
144. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Gladziwa U, et al. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 May;21(5):1293-9.
145. LeBoeuf A, Mac-Way F, Utescu MS, De Serres SA, Douville P, Desmeules S, et al. Impact of dialysate calcium concentration on the progression of aortic stiffness in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Nov;26(11):3695-701.

146. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Block GA, Muntner P. Pulse wave velocity is inversely related to vertebral bone density in hemodialysis patients. *Hypertension*. 2007 Jun;49(6):1278-84.
147. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Feb;23(2):586-93.
148. Nikolov IG, Joki N, Nguyen-Khoa T, Guerrera IC, Maizel J, Benchitrit J, et al. Lanthanum carbonate, like sevelamer-HCl, retards the progression of vascular calcification and atherosclerosis in uremic apolipoprotein E-deficient mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):505-13.
149. Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M, Matsuda N, Fujiu A, Ito K, et al. Relation of oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *Heart Vessels*. 2010 Jan;25(1):1-6.
150. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int*. 2001 May;59(5):1834-41.
151. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):494-501.
152. Konings CJ, Dammers R, Rensma PL, Kooman JP, Hoeks AP, Kornet L, et al. Arterial wall properties in patients with renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jun;39(6):1206-12.
153. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(2):350-7.
154. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens*. 2010 Mar;23(3):282-9.
155. Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, Kerr D, Webb DJ, Goddard J. Risk factors for metabolic syndrome independently predict arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal comorbidity. *Diabetes Care*. 2012 Aug;35(8):1774-80.
156. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, Adeney KL, Duprez DA, Jenny NS, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;4(3):609-15.
157. Ford ML, Tomlinson LA, Smith ER, Rajkumar C, Holt SG. Fetuin-A is an independent determinant of change of aortic stiffness over 1 year in non-diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):1853-8.
158. Scialla JJ, Leonard MB, Townsend RR, Appel L, Wolf M, Budoff MJ, et al. Correlates of osteoprotegerin and association with aortic pulse wave velocity in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Nov;6(11):2612-9.
159. Patange AR, Valentini RP, Du W, Pettersen MD. Vitamin D deficiency and arterial wall stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Cardiol*. 2012 Jan;33(1):122-8.
160. Dellegrottaglie S, Sands RL, Gillespie BW, Gnanasekaran G, Zannad F, Sengstock D, et al. Association between markers of collagen turnover, arterial stiffness and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease (CKD): the Renal Research Institute (RRI)-CKD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2891-8.

161. Smith ER, Tomlinson LA, Ford ML, McMahon LP, Rajkumar C, Holt SG. Elastin degradation is associated with progressive aortic stiffening and all-cause mortality in predialysis chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012 May;59(5):973-8.
162. Sigrist MK, Taal MW, Bungay P, McIntyre CW. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov;2(6):1241-8.
163. Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM, Christofalo DM, Ajzen SA, Miname MH, et al. Pulse wave velocity--a useful tool for cardiovascular surveillance in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Dec;22(12):3527-32.
164. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
165. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant*. 2004 Oct;4(10):1662-8.
166. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*. 2000 Jan;57(1):307-13.
167. Kasiske BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplantation. *Transplantation*. 2001 Sep 27;72(6 Suppl):S5-8.
168. Webb L, Casula A, Ramanan R, Tomson CR. UK Renal Registry 12th Annual Report (December 2009): chapter 5: demographic and biochemistry profile of kidney transplant recipients in the UK in 2008: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract*. 2010;115 Suppl 1:c69-102.
169. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafor L, Haider S, et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2003 May;3(5):590-8.
170. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003 Feb;3(2):178-85.
171. Hjelmestaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(3):588-95.
172. Valderhaug TG, Hjelmestaeth J, Hartmann A, Roislien J, Bergrem HA, Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011 Jun;54(6):1341-9.
173. Cole EH, Johnston O, Rose CL, Gill JS. Impact of acute rejection and new-onset diabetes on long-term transplant graft and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 May;3(3):814-21.
174. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnoprast S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis*. 2010 Dec;56(6):1127-39.

175. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000 Sep;11(9):1735-43.
176. Silver SA, Huang M, Nash MM, Prasad GV. Framingham risk score and novel cardiovascular risk factors underpredict major adverse cardiac events in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011 Jul 27;92(2):183-9.
177. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant.* 2010 Feb;10(2):338-53.
178. Fellstrom B, Jardine AG, Soveri I, Cole E, Neumayer HH, Maes B, et al. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2005 Aug;5(8):1986-91.
179. Jardine AG, Fellstrom B, Logan JO, Cole E, Nyberg G, Gronhagen-Riska C, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):529-36.
180. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, et al. Kidney Function and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Kidney Transplant Recipients: The FAVORIT Trial. *Am J Transplant.* 2012 May 17.
181. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Patient Outcomes in Renal Transplantation I. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011 Mar;57(3):466-75.
182. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, Fieuws S, Maes B, Villa M, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation.* 2008 Jan 27;85(2):209-16.
183. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):726-31.
184. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;21(1):153-61.
185. Narayanan R, Cardella CJ, Cattran DC, Cole EH, Tinckam KJ, Schiff J, et al. Delayed graft function and the risk of death with graft function in living donor kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2010 Nov;56(5):961-70.
186. Varagunam M, Finney H, Trevitt R, Sharples E, McCloskey DJ, Sinnott PJ, et al. Pretransplantation levels of C-reactive protein predict all-cause and cardiovascular mortality, but not graft outcome, in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2004 Mar;43(3):502-7.
187. Bakri RS, Afzali B, Covic A, Sriskantharan R, Bharna-Ariza P, Park WH, et al. Cardiovascular disease in renal allograft recipients is associated with elevated sialic acid or markers of inflammation. *Clin Transplant.* 2004 Apr;18(2):201-4.
188. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Feb;14(2):462-8.

189. Roodnat JI, Mulder PG, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, van Gelder T, Zietse R, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation*. 2001 Aug 15;72(3):438-44.
190. Halimi JM, Matthias B, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marliere JF, et al. Respective predictive role of urinary albumin excretion and nonalbumin proteinuria on graft loss and death in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007 Dec;7(12):2775-81.
191. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Shah A, Huang E, Bunnapradist S, et al. Age and the associations of living donor and expanded criteria donor kidneys with kidney transplant outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jun;59(6):841-8.
192. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009 Apr 15;87(7):1040-4.
193. Hjelmestaeth J, Ueland T, Flyvbjerg A, Bollerslev J, Leivestad T, Jenssen T, et al. Early posttransplant serum osteoprotegerin levels predict long-term (8-year) patient survival and cardiovascular death in renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jun;17(6):1746-54.
194. Svensson M, Dahle DO, Mjoen G, Weihrauch G, Scharnagl H, Dobnig H, et al. Osteoprotegerin as a predictor of renal and cardiovascular outcomes in renal transplant recipients: follow-up data from the ALERT study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun;27(6):2571-5.
195. Marechal C, Schlieper G, Nguyen P, Kruger T, Coche E, Robert A, et al. Serum fetuin-A levels are associated with vascular calcifications and predict cardiovascular events in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May;6(5):974-85.
196. Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujaszasi A, et al. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2011 May;22(5):956-66.
197. Abedini S, Meinitzer A, Holme I, Marz W, Weihrauch G, Fellstrom B, et al. Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010 Jan;77(1):44-50.
198. Nguyen PT, Henrard S, Coche E, Goffin E, Devuyst O, Jadoul M. Coronary artery calcification: a strong predictor of cardiovascular events in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Nov;25(11):3773-8.
199. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, et al. Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int*. 2004 May;65(5):1882-9.
200. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M. Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation*. 2003 Dec 15;76(11):1573-7.
201. Bahous SA, Stephan A, Barakat W, Blacher J, Asmar R, Safar ME. Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1486-92.
202. Kneifel M, Scholze A, Burkert A, Offermann G, Rothermund L, Zidek W, et al. Impaired renal allograft function is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006 Jul;6(7):1624-30.

203. Westhoff TH, Straub-Hohenbleicher H, Basdorf M, van der Giet S, Schmidt S, Offermann G, et al. Time-dependent effects of cadaveric renal transplantation on arterial compliance in patients with end-stage renal disease. *Transplantation*. 2006 May 27;81(10):1410-4.
204. Verbeke F, Van Biesen W, Peeters P, Van Bortel LM, Vanholder RC. Arterial stiffness and wave reflections in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Oct;22(10):3021-7.
205. Hermans MM, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with maladaptive arterial remodeling: the Hoorn Study. *J Hypertens*. 2008 Apr;26(4):791-7.
206. Briet M, Maruani G, Collin C, Bozec E, Gauci C, Boutouyrie P, et al. Age-independent association between arterial and bone remodeling in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jan;25(1):191-7.
207. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1942-52.
208. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasan RS, Vita JA, Stantchev PI, et al. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;20(9):2044-53.
209. Smith A, Karalliedde J, De Angelis L, Goldsmith D, Viberti G. Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr;16(4):1069-75.
210. Polak JF, Kronmal RA, Tell GS, O'Leary DH, Savage PJ, Gardin JM, et al. Compensatory increase in common carotid artery diameter. Relation to blood pressure and artery intima-media thickness in older adults. *Cardiovascular Health Study*. *Stroke*. 1996 Nov;27(11):2012-5.
211. Carallo C, Lucca LF, Ciamei M, Tucci S, de Franceschi MS. Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2006 Mar;185(1):108-13.
212. Pasterkamp G, Schoneveld AH, van der Wal AC, Haudenschild CC, Clarijs RJ, Becker AE, et al. Relation of arterial geometry to luminal narrowing and histologic markers for plaque vulnerability: the remodeling paradox. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):655-62.
213. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int*. 2012 Apr 25.
214. Fesler P, Safar ME, du Cailar G, Ribstein J, Mimran A. Pulse pressure is an independent determinant of renal function decline during treatment of essential hypertension. *J Hypertens*. 2007 Sep;25(9):1915-20.
215. Peralta CA, Jacobs DR, Jr., Katz R, Ix JH, Madero M, Duprez DA, et al. Association of pulse pressure, arterial elasticity, and endothelial function with kidney function decline among adults with estimated GFR >60 mL/min/1.73 m(2): the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2012 Jan;59(1):41-9.
216. Banerjee D, Brincat S, Gregson H, Contreras G, Streather C, Oliveira D, et al. Pulse pressure and inhibition of renin-angiotensin system in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Apr;21(4):975-8.

217. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002 Mar 12;105(10):1202-7.
218. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, Yoshida N, Nyumura I, Toya K, et al. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2011 Dec;34(12):2570-5.
219. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TP, Rajkumar C, Holt SG. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. *Hypertension*. 2010 May;55(5):1110-5.
220. Chen SC, Chang JM, Liu WC, Tsai YC, Tsai JC, Hsu PC, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and rate of renal function decline and mortality in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):724-32.
221. Lea J, Greene T, Hebert L, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 25;165(8):947-53.
222. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(1):93-104.
223. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1331-40.
224. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol*. 2008 Nov;105(5):1652-60.
225. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, Teal V, Anderson C, Appel L, et al. Hemodynamic correlates of proteinuria in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;6(10):2403-10.
226. Chue CD, Edwards NC, Davis LJ, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Serum phosphate but not pulse wave velocity predicts decline in renal function in patients with early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Aug;26(8):2576-82.
227. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;20(12):2625-30.
228. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec;20(12):2617-24.
229. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012 Jun 18.
230. Chang A, Kramer H. Should eGFR and albuminuria be added to the Framingham risk score? Chronic kidney disease and cardiovascular disease risk prediction. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(2):c171-7; discussion c7-8.

231. Weiner DE, Tighiouart H, Griffith JL, Elsayed E, Levey AS, Salem DN, et al. Kidney disease, Framingham risk scores, and cardiac and mortality outcomes. *Am J Med.* 2007 Jun;120(6):552 e1-8.
232. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology.* 2010 Jan;21(1):128-38.
233. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008 Jun 23;168(12):1333-9.
234. Kaur M, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, Agarwal SK. Reduction in augmentation index after successful renal transplantation. *Clin Exp Nephrol.* 2012 Jul 20.
235. Ignace S, Utescu MS, De Serres SA, Marquis K, Gaudreault-Tremblay MM, Lariviere R, et al. Age-related and blood pressure-independent reduction in aortic stiffness after kidney transplantation. *J Hypertens.* 2011 Jan;29(1):130-6.
236. Hornum M, Clausen P, Idorn T, Hansen JM, Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen B. Kidney transplantation improves arterial function measured by pulse wave analysis and endothelium-independent dilatation in uraemic patients despite deterioration of glucose metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jul;26(7):2370-7.
237. Bachelet-Rousseau C, Kearney-Schwartz A, Frimat L, Fay R, Kessler M, Benetos A. Evolution of arterial stiffness after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Oct;26(10):3386-91.
238. Joannides R, Monteil C, de Ligny BH, Westeel PF, Iacob M, Thervet E, et al. Immunosuppressant regimen based on sirolimus decreases aortic stiffness in renal transplant recipients in comparison to cyclosporine. *Am J Transplant.* 2011 Nov;11(11):2414-22.
239. Muntner P, Bowling CB, Gao L, Rizk D, Judd S, Tanner RM, et al. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;6(9):2200-7.
240. Verbeke F, Marechal C, Van Laecke S, Van Biesen W, Devuyst O, Van Bortel LM, et al. Aortic stiffness and central wave reflections predict outcome in renal transplant recipients. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):833-8.
241. Bahous SA, Stephan A, Blacher J, Safar M. Cardiovascular and renal outcome in recipients of kidney grafts from living donors: role of aortic stiffness. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 May;27(5):2095-100.
242. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebrete T, et al. Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Apr;19(4):798-805.
243. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, et al. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jan;20(1):167-75.
244. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation.* 2002 Nov 15;74(9):1281-6.

245. Mitchell A, Opazo Saez A, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nurnberger J. Pulse wave velocity predicts mortality in renal transplant patients. *Eur J Med Res*. 2010 Oct 25;15(10):452-5.
246. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, et al. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation*. 1999 Apr 27;99(16):2164-70.
247. Seckinger J, Sommerer C, Hinkel UP, Hoffmann O, Zeier M, Schwenger V. Switch of immunosuppression from cyclosporine A to everolimus: impact on pulse wave velocity in stable de-novo renal allograft recipients. *J Hypertens*. 2008 Nov;26(11):2213-9.
248. Joannides R, Etienne I, Iacob M, Hurault de Ligny B, Barbier S, Bellien J, et al. Comparative effects of sirolimus and cyclosporin on conduit arteries endothelial function in kidney recipients. *Transpl Int*. 2010 Nov;23(11):1135-43.
249. Evenepoel P, Selgas R, Caputo F, Foggensteiner L, Heaf JG, Ortiz A, et al. Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan;24(1):278-85.
250. Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Oct 1;123(7):399-416.
251. Marechal C, Coche E, Goffin E, Dragean A, Schlieper G, Nguyen P, et al. Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2012 Feb;59(2):258-69.
252. Tharaux PL, Chatziantoniou C, Fakhouri F, Dussaule JC. Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. *Hypertension*. 2000 Sep;36(3):330-6.
253. Nguyen Dinh Cat A, Jaisser F. Extrarenal effects of aldosterone. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Mar;21(2):147-56.
254. Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006 Jul;48(1):80-6.
255. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens*. 2003 Jan;21(1):3-12.
256. Chen J, Brodsky SV, Goligorsky DM, Hampel DJ, Li H, Gross SS, et al. Glycated collagen I induces premature senescence-like phenotypic changes in endothelial cells. *Circ Res*. 2002 Jun 28;90(12):1290-8.
257. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004 Feb;43(2):176-81.
258. McEniery CM, Yasmin, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Munnery M, Hickson SS, et al. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension*. 2010 Oct;56(4):591-7.
259. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Maki-Petaja K, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Feb;25(2):372.

260. Verbeke F, Van Biesen W, Vanholder R. The role of collagen metabolism in CKD-associated arterial senescence: underestimated and underappreciated. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2726-8.
261. Allen SP, Wade SS, Prewitt RL. Myogenic tone attenuates pressure-induced gene expression in isolated small arteries. *Hypertension*. 1997 Aug;30(2 Pt 1):203-8.
262. Heerkens EH, Izzard AS, Heagerty AM. Integrins, vascular remodeling, and hypertension. *Hypertension*. 2007 Jan;49(1):1-4.
263. Baumbach GL. Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. *Hypertension*. 1996 Feb;27(2):159-67.
264. James MA, Watt PA, Potter JF, Thurston H, Swales JD. Pulse pressure and resistance artery structure in the elderly. *Hypertension*. 1995 Aug;26(2):301-6.
265. Loutzenhiser R, Bidani A, Chilton L. Renal myogenic response: kinetic attributes and physiological role. *Circ Res*. 2002 Jun 28;90(12):1316-24.
266. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, Bandinelli S, Bertini A, Di Bello V, et al. Microalbuminuria and pulse pressure in hypertensive and atherosclerotic men. *Hypertension*. 2000 Jan;35(1 Pt 1):48-54.
267. Verhave JC, Fesler P, du Cailar G, Ribstein J, Safar ME, Mimran A. Elevated pulse pressure is associated with low renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):586-91.
268. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9.
269. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999 Jul 31;354(9176):359-64.
270. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, Investigators RP. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 7;43(1):92-9.
271. Unger P, Velez-Roa S, Wissing KM, Hoang AD, van de Borne P. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long-term follow-up. *Am J Transplant*. 2004 Dec;4(12):2038-44.
272. Yambe M, Tomiyama H, Koji Y, Motobe K, Shiina K, Gulnisa Z, et al. B-type natriuretic peptide and arterial stiffness in healthy Japanese men. *Am J Hypertens*. 2006 May;19(5):443-7.
273. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis*. 2005 Aug;46(2):320-7.
274. London GM, Pannier B, Guerin AP, Blacher J, Marchais SJ, Darne B, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Dec;12(12):2759-67.
275. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Murray DC, Barre PE, et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation*. 1995 Nov 15;60(9):908-14.
276. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 2003 Feb;41(2):218-23.

277. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA*. 2006 Sep 13;296(10):1242-8.
278. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010 Jun;159(6):1102-7.
279. Winkelmayer WC, Patrick AR, Liu J, Brookhart MA, Setoguchi S. The increasing prevalence of atrial fibrillation among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;22(2):349-57.
280. Jankowski P, Bilo G, Kawecka-Jaszcz K. The pulsatile component of blood pressure: its role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Blood Press*. 2007;16(4):238-45.
281. Kiefer CR, McKenney JB, Trainor JF, Snyder LM. Pulse-pressure-driven neutral lipid accumulation and correlative proinflammatory markers of accelerated atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2005 Nov;183(1):17-24.
282. Cheng JJ, Wung BS, Chao YJ, Wang DL. Cyclic strain enhances adhesion of monocytes to endothelial cells by increasing intercellular adhesion molecule-1 expression. *Hypertension*. 1996 Sep;28(3):386-91.
283. Cheng JJ, Chao YJ, Wung BS, Wang DL. Cyclic strain-induced plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) release from endothelial cells involves reactive oxygen species. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 Aug 5;225(1):100-5.
284. Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, Lark MW, Libby P. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis. Implications for plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996 Aug;16(8):1070-3.
285. Hishikawa K, Luscher TF. Pulsatile stretch stimulates superoxide production in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3610-6.
286. Meisinger C, Doring A, Lowel H, Group KS. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J*. 2006 May;27(10):1245-50.
287. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr;15(4):1046-51.
288. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med*. 2002 Oct 1;137(7):563-70.
289. O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG, Sen S, Chren MM. Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):514-9.
290. Grassi G, Bertoli S, Seravalle G. Sympathetic nervous system: role in hypertension and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Jan;21(1):46-51.
291. Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, Eikelis N, Lambert EA, Straznicky N, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):933-9.

292. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S, et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2007 Jul;25(7):1421-6.
293. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension*. 2012 Jan;59(1):98-104.
294. Lucini D, Palombo C, Malacarne M, Pagani M. Relationship between carotid artery mechanics and the spontaneous baroreflex: a noninvasive investigation in normal humans. *J Hypertens*. 2012 Sep;30(9):1809-16.
295. Nasr N, Pavy-Le Traon A, Larrue V. Baroreflex sensitivity is impaired in bilateral carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2005 Sep;36(9):1891-5.
296. Chesterton LJ, Sigrist MK, Bennett T, Taal MW, McIntyre CW. Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20(6):1140-7.
297. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, Cutrupi S, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1354-9.
298. Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010 Mar;55(3):619-26.

Titre de la Thèse: Modifications des propriétés structurelles et fonctionnelles des gros troncs artériels dans l'insuffisance rénale : valeur pronostique et évolution après transplantation.

Résumé :

La maladie rénale chronique (MRC) est caractérisée par une fréquence élevée de complications cardiovasculaires (CV). La rigidité artérielle est un marqueur de la maladie CV, corrélée avec la morbi-mortalité des patients en dialyse chronique. Notre équipe a déjà observé que des modifications structurelles et fonctionnelles des gros troncs artériels apparaissent néanmoins dès les stades précoces de la MRC.

Le suivi prospectif d'une large cohorte de patients insuffisants rénaux non dialysés, nous a permis de démontrer que le remodelage artériel s'accroît avec la progression de la MRC, avec notamment une augmentation de la rigidité carotidienne, une diminution de l'épaisseur intima-média, une augmentation du diamètre interne de la carotide et du stress circonférentiel. Notre étude prospective a permis de montrer que le stress circonférentiel est prédictif de la vitesse de dégradation de la fonction rénale, même après ajustement sur les autres facteurs de risque CV et de progression de la MRC. Nous avons également étudié la morbi-mortalité globale et CV en fonction des paramètres artériels mesurés lors de l'inclusion. Après analyse multivariée, il apparaît que la rigidité aortique est corrélée au risque de décès ou de survenue d'un événement CV, alors que le diamètre interne de la carotide est associé à la mortalité globale, même après ajustement sur les facteurs CV classiques.

La transplantation rénale permet une amélioration du pronostic CV des patients insuffisants rénaux. Nos études, réalisées sur 2 cohortes prospectives de patients transplantés rénaux ont permis d'objectiver une nette amélioration de la rigidité aortique dans les mois qui suivent la greffe. Nous démontrons par ailleurs que le remodelage artériel est également réversible, avec diminution du diamètre interne, augmentation de l'épaisseur intima-média et correction partielle du stress circonférentiel au niveau de la carotide interne. Cette réversibilité de la rigidité est particulièrement importante chez les receveurs bénéficiant d'une transplantation avec un donneur jeune, et ceci indépendamment du degré d'amélioration la fonction rénale observée dans la période post-greffe. Elle est aussi beaucoup plus marquée chez les patients recevant un greffon rénal provenant d'un donneur vivant. La qualité du greffon, déterminée par l'âge du donneur ou son origine (donneur vivant vs donneur décédé) est donc capitale pour prédire l'amélioration des paramètres artériels chez le receveur et indirectement son pronostic CV à moyen terme.

Title : modifications of structural and functional properties of large arteries in chronic kidney disease : prognostic value and reversal of the maladaptive remodeling after kidney transplantation

Abstract :

Chronic Kidney Disease (CKD) is associated with frequent cardiovascular complications. Arterial stiffness is a marker of cardiovascular (CV) disease and is associated with mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD). Our group has previously suggested that a maladaptive arterial remodeling occurs early during CKD, even in patients with mild kidney dysfunction.

Our first prospective study was based on a large CKD cohort. Our data confirm that the large arteries modifications, which include increase of carotid stiffness, decrease of intima-media thickness, carotid artery dilatation with enhancement of circumferential wall stress (CWS), worsen during CKD progression. We also show that initial CWS is associated with the rate of kidney function deterioration, even after adjustment for other CV and CKD risk factors. In addition, we found that aortic stiffness was associated with both the overall survival and the risk of cardiovascular events. The internal carotid diameter is predictive of the overall mortality, after multivariate analysis.

Kidney transplantation reduces the CV risk of ESRD patients. Our 2 prospective studies demonstrate that aortic stiffness can improve during the first year after transplantation. The maladaptive arterial remodeling can also reverse after transplantation, with a significant reduction of the carotid diameter, an increase of the intima-media thickness and a partial correction of the CWS. The improvement of the aortic stiffness and the reversal of this maladaptive arterial remodeling is particularly important in patients receiving a kidney allograft from a young allograft donor, independently of the post-transplant renal function. The kidney recipients with a living donor experience a major improvement of their arterial parameters when compared with recipients with deceased donors, and this difference remains significant after adjustment for other confounding factors. In conclusion, the quality of the kidney allograft (age and source) may play an important role in the cardiovascular outcome of the recipient. This advantage could be mediated a beneficial effect of transplantation on central arteries structure and function.

Discipline : Pharmacologie Clinique

Mots-clefs :

Maladie rénale chronique, transplantation rénale, rigidité, remodelage vasculaire, maladie cardiovasculaire.